UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

THÈSE

N° 80

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Monique PICARD

Pharmacien

née le 7 juillet 1942 à LA SAUNIERE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1968

SYNTHESE ET PROPRIETES ANTIBACTERIENNES DE QUELQUES SELS DU QUINUCLIDINIUM

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur
Melle CHATONIER, Maître de Conférences Agrégé
M. DORIER, Chargé de Cours, Suppléant.

CLERMONT-REPRODUCTION
64, avenue Jean Noeflet
63 - AUBIÈRE (1968)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546615_0034

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Monique PICARD

Pharmacien

née le 7 juillet 1942 à LA SAUNIERE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1968

NTHESE ET PROPRIETES ANTIBACTERIENNES DE QUELQUES SELS DU QUINUCLIDINIUM

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du Jury : M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur
Melle CHATONIER, Maître de Conférences Agrégé
M. DORIER, Chargé de Cours, Suppléant.

CLERMONT-REPRODUCTION
64, avenue Jean Noellet
63 - AUBIÈRE (1968)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE de CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, M. POMME

I - Professeurs Titulaires

MM.	BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
	BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
	BAUDON	- Clinique obstétricale
	BERGER	- Chimie analytique
	BERGERON	- Pathologie médicale
	COULET	- Botanique et microbiologie
	CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
	DASTUGUE	- Biochimie médicale
	DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
	DELAGE	- Anatomie Pathologique
	FEBVRE	- Pharmacie Galénique
	GRAS	- Clinique Médicale
	JACQUEMET	- Technique chirurgicale
	JALLUT	- Séméiologie médicale
	LATAIX	- Pathologie chirurgicale
	MERCIER	- Anatomie
	MEYNIEL	- Biophysique médicale
	MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
	PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
	POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
	POURRAT	- Matière médicale
Mele	RAMPON	- Thérapeutique
MM.	ROUHER	- Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	- Clinique médicale B
	THIEBLOT	- Physiologie
	THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	TRONCHE	- Pharmacie chimique
	TURCHINI	- Histologie et Embryologie
	VAURS	- Bactériologie et Hygiène
	WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeurs Titulaires à titre personnel

M.	CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M.	VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralo
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérap
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-phtisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférenc

MM. MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Théra
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de D rat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comm pres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbat improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A mes Parents

A ma Famille

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie Chimique
Diplômé d' E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire et de nous confier le sujet de cette thèse.

Sa bienveillance à notre égard a contribué à nous faire apprécier ses grandes qualités humaines et scientifiques et a permis la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et le témoignage de notre respectueuse et sincère reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre BASTIDE

Professeur de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a porté à ce travail entrepris dans le cadre de recherches auxquelles participe son laboratoire.

Monsieur le Professeur Roger CLUZEL

Professeur de Bactériologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Il a partagé la direction de notre travail.

Nous tenons à l'assurer de notre profonde gratitude.

Mademoiselle le Professeur Denise CHATONIER

Maître de Conférences Agrégé (Chimie minérale et Minéralogie)
Chevalier des Palmes Académiques

Nous lui exprimons notre reconnaissance d'avoir bien voulu accepter de juger cette thèse.

A Monsieur Charles DORIER

Chargé de cours en Toxicologie
et Bromatologie
Docteur ès - Sciences
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Qu'il trouve ici l'assurance de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A Monsieur et Madame J. COUQUELET

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre amitié pour le soutien qu'ils nous ont apporté et les conseils qu'ils nous ont prodigués avec une gentillesse constante au cours de l'élaboration de ce travail.

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE DE PHARMACIE CHIMIQUE

Avec mes remerciements et mon amitié.

Au Personnel des Services de Recherche et de Documentation de la Société FERLUX .

Nous le remercions pour l'accueil qu'il nous a réservé et pour l'aide qu'il nous a apportée .

A Messieurs Jean et René CHIBRET

Avec nos remerciements.

INTRODUCTION

Il s'est écoulé près d'un siècle entre la découverte de la quinine par PELLETIER et CAVANTOU en 1818 et la première synthèse en 1909 du noyau de la quinuclidine, constituant important de la molécule des alcaloïdes du quinquina . Mais ce n'est que 40 ans plus tard que la synthèse de la quinuclidine est devenue industrielle, ouvrant la voie aux recherches chimiques et pharmacologiques sur cet hétérocycle. Aujourd'hui, on connaît des centaines de dérivés, préparés pour la plupart en vue d'applications thérapeutiques, bien que le nombre de produits retenus soit encore minime. Parmi ces dérivés, on compte de nombreux sels quaternaires de quinuclidinium souvent actifs sur le système nerveux autonome. La préparation de sels N - alkylés à longue chaîne carbonée et l'étude de leurs propriétés antibactériennes n'ont pas été entreprises systématiquement. Nous avons pensé trouver dans cette voie matière à des recherches chimiques, bactériologiques et à une tentative d'approche de relations structure - activité extensible à des paramètres physicochimiques.

La première partie de notre travail comporte une étude bibliographique portant sur la chimie du noyau de la quinuclidine, sur les dérivés diversement substitués et sur les propriétés pharmacodynamiques retrouvées dans ces composés ; nous y avons joint quelques considérations sur la quaternisation. Nos travaux personnels se situent sur trois plans : nos recherches chimiques comprennent la description des matières premières, l'exposé des méthodes de quaternisation et d'analyse, la description des composés préparés, l'étude de leurs spectres infra - rouge. Les recherches bactériologiques ont été effectuées au laboratoire de M. le Professeur CLUZEL et ont permis la détermination des doses minima inhibitrices de chaque produit vis - à - vis de diverses souches bactériennes. Dans un dernier chapitre, nous abordons le problème délicat des relations structure - activité : nous y exposons le calcul des constantes de dissociation à partir de mesures de conductivité et nous proposons une construction graphique faisant intervenir les concentrations molaires minima inhibitrices.

Nous tenons à souligner enfin que ce travail est le fruit de la mise en commun des idées et des moyens matériels des trois laboratoires de Pharmacie Chimique, Bactériologie, Chimie biologique et Pharmacodynamie, déjà plusieurs fois associés dans des recherches de Chimie Thérapeutique.

ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

I - LE NOYAU DE LA QUINUCLIDINE

1 - Considérations générales
2 – Accès au noyau quinuclidine
3 - Propriétés du noyau quinuclidine

II - DERIVES SUBSTITUES DE LA QUINUCLIDINE

III - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES DERIVES DE LA QUINUCLIDINE

IV - CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR LA QUATERNISATION

Le cycle de la quinuclidine se rencontre dans un certain nombre de dérivés naturels, parmi lesquels les plus importants sont les alcaloïdes du quinquina (48) (63) (95). Il était donc logique que l'on établisse des liens de parenté entre cette structure chimique et l'existence de propriétés pharmacodynamiques. Cependant, malgré des études nombreuses il existe encore trés peu de médicaments de synthése dérivés de cet hétérocycle.

L'acétoxy - 3 - quinuclidine ou acéclidine (*) est utilisée comme hypotenseur dans le traitement médical du glaucome (4). Signalons aussi dans les composants du LIBRAX (**) médicament anxiolytique et spasmolytique la présence d'un dérivé quaternaire de la quinuclidine : le bromure de N - méthyl - 3 - benziloyloxyquinuclidinium ou bromure de clidinium.

A l'étranger, nous avons relevé plusieurs médicaments dérivés de la quinuclidine et dont la plupart agissent sur le système nerveux végétatif (95) : oxylidine ou benzoyloxy-3-quinuclidine (95), hypotenseur et antispasmodique ; dioquine ou 2 (N - N - diéthylamino) éthoxy carboxyl 1 - méthyl quinuclidinium dihydroxyde, ganglioplégique (95) ; aprolidine ou 3 - quinuclidinyl -α, α, diphénylpropionate, cholinolytique (95) ; bromure de clidinium ou Ro 23773 ou " Quarzan " ou " Libraxin " déjà cité, (désigné autrefois sous le nom de MARPLAN) pour le traitement des ulcères (3) (14) (106) (132) (144) (147) ; qualidine(95) ou hydroxyde de 1, 1' hexaméthylène bis (benzyl-3-quinuclidinium) qui a des propriétés curarisantes.

Une revue d'ensemble (73) sur l'intérêt de la quinuclidine et de ses dérivés en médecine a du reste été publiée récemment.

Cependant la synthèse du noyau de la quinuclidine ou aza-1-bicyclo[2 - 2 - 2] octane ou 1 - 4 - éthylène pipéridine, remonte á 1909 (66).

Depuis cette date, des centaines de publications chimiques ont été consacrées à la quinuclidine depuis une époque plus récente, plusieurs dizaines d'autres publications rapportent de nombreux effets pharmacodynamiques.

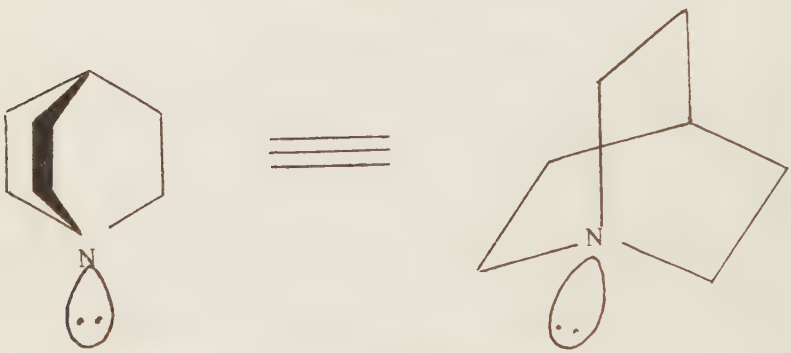
Faire un rappel complet de la chimie de la quinuclidine sortirait du cadre de notre travail. C'est pourquoi nous nous bornerons à quelques aspects de ces composés.

(*) ND - CHIBRET
(**) ND - ROCHE

I - LE NOYAU DE LA QUINUCLIDINE -

1 - Considérations générales (20)

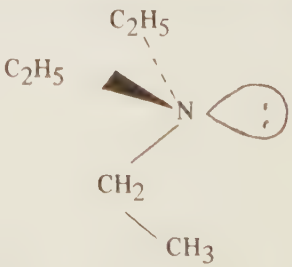
Le noyau de la quinuclidine ou aza - 1 - bicyclo -[2,2,2]octane est constitué par un système cyclique, en forme de cage, dans lequel un atome d'azote hybridé en sp^3 , est relié á trois chaînes en C_2 fermées sur un même atome de carbone.



QUINUCLIDINE

Le doublet libre contenu dans la 4 e orbitale sp^3 de l'azote confère à la quinuclidine un caractère basique relativement marqué, comparable à celui des amines tertiaires aliphatiques ; ainsi son pK_b est de 3,42 , alors que celui de la triéthylamine est de 3,12.

D'autre part, grâce au repliement des chaînes carbonées qui résulte de leur insertion dans le système cyclique, le doublet libre de l'azote n'est pas gêné du point de vue stérique, contrairement à ce qui se passe pour la triéthylamine où l'un au moins des trois groupements éthyle doit être replié vers le doublet libre de l'azote.



TRIETHYLAMINE

Cela permet d'expliquer la stabilité particulière des composés d'addition formés par la quinuclidine avec les acides de Lewis du type triméthylbore (20) , où le bore se trouve dans l'état de valence suivant :

Dans les mêmes conditions, la triéthylamine ne donne aucun composé d'addition.

Ces considérations permettent également de penser que la quinuclidine, avec son doublet électronique particulièrement bien dégagé, devrait se comporter comme un bon réactif nucléophile dans les réactions de substitution.

La quinuclidine - base se présente sous forme de cristaux à odeur ammoniacale, très solubles dans l'eau et les solvants organiques, fondant à 158° (83) . Elle donne un chlorhydrate qui, recristallisé dans l'ethanol, fond à 364-365° .

2 - Accès au noyau quinuclidine -

Les méthodes de synthèse décrites dans la littérature concernent pour la plupart, non pas la quinuclidine elle-même (125), (131), (152),(153), mais des dérivés de substitution ; quinuclidinone-3 (151), méthyl-2-quinuclidine (70), acide quinuclidine 2-carboxylique (85) par exemple.

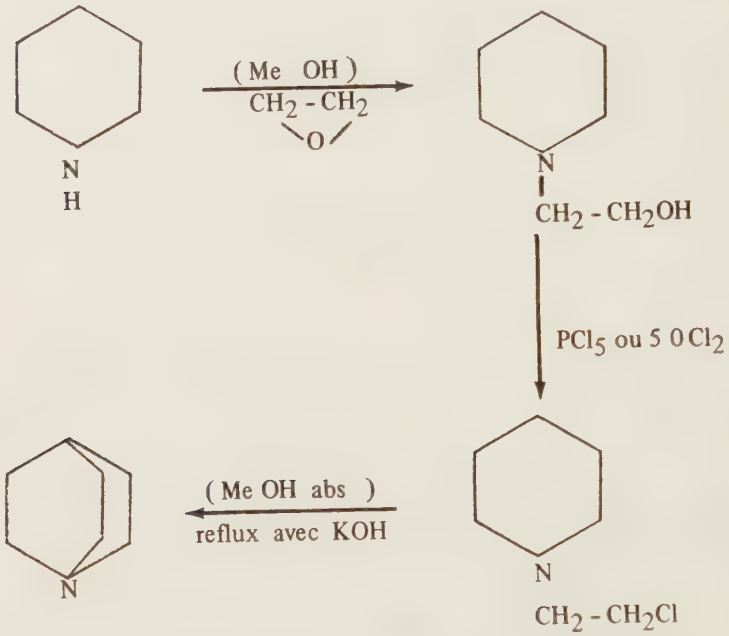
Le point de départ de la synthèse est habituellement un dérivé substitué de la pyridine ou de la pipéridine.

La quinuclidinone 3 apparaît souvent comme la plaque tournante dans ces méthodes.

Nous donnerons, à titre d'exemple, les deux types de procédés suivants :

a) La première synthèse est due à A.S. SADYKOV (131) et a pour point de départ la pipéridine elle-même.

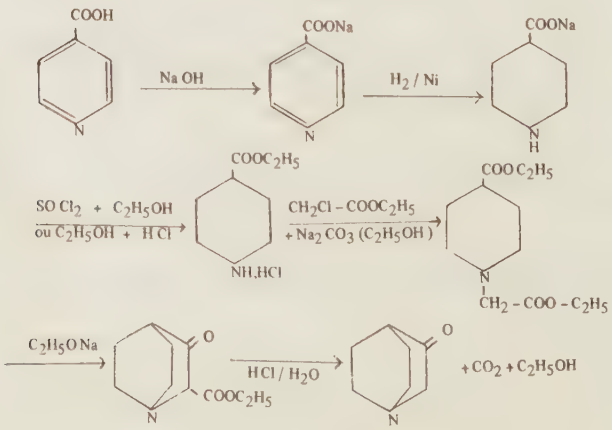
La réaction peut s'écrire de la manière suivante :



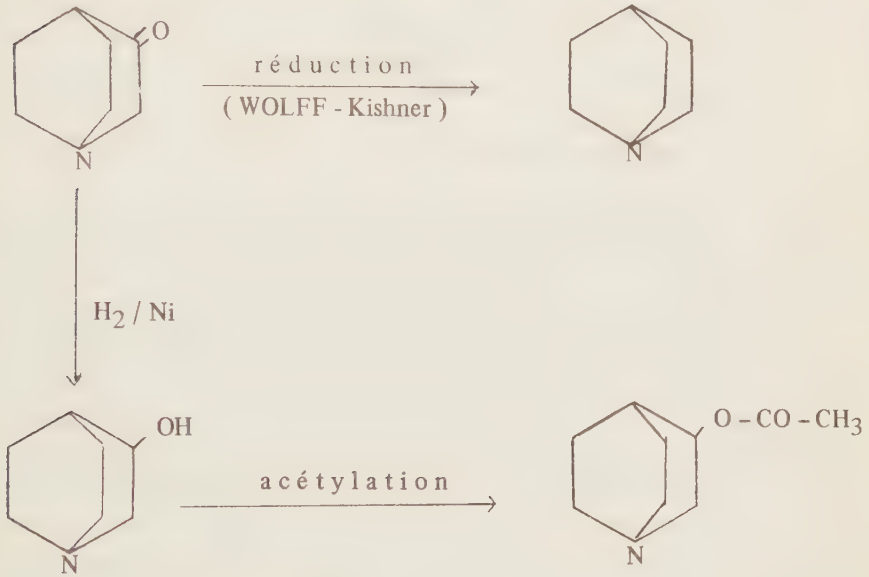
b) Le deuxième procédé fait appel à l'acide isonicotinique comme matière première et passe par l'intermédiaire d'un diester pipéridinique qui se cyclise en présence d'éthylate de sodium selon la réaction de DIECKMANN (33).

L'ester-β- cétonique obtenu conduit, après hydrolyse et décarboxylation, à la quinuclidinone-3 .

Le schéma des réactions est le suivant :



La quinuclidinone-3 permet ensuite de passer par divers modes de réduction, soit à la quinuclidine, soit au quinuclidinol-3 qui, à son tour, peut être estérifié et conduit à l'acétoxy-3-quinuclidine.



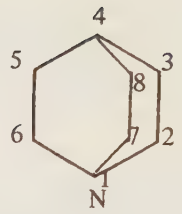
2 - Propriétés du noyau -

Nous n'envisagerons pas ici les propriétés chimiques du noyau : celles qui sont décrites dans la littérature concernent des dérivés substitués et mettent en jeu les divers substituants apportés sur le noyau. Nous mentionnerons cependant les réactions de caractérisation indiquées par FUKAMAUCHI (30) et KUZNETSOV (59).

Parmi les mesures physiques et physicochimiques effectuées sur la quinuclidine, citons la mesure de la tension superficielle due à ROGENESS (109), l'étude des spectres infra-rouges due à BRUESCH et GUENTHARD (12), et RMN (23), (24), celle des spectres de diffraction des rayons X (11). Nous citerons encore les mesures d'enthalpie de combustion, de WESTRUM (155) et les études sur les interactions électrostatiques mettant en jeu l'atome d'azote (42).

II - LES DERIVES SUBSTITUES DE LA QUINUCLIDINE -

Nous traiterons successivement des dérivés substitués sur les atomes de carbone 2, 3 et 4, puis dans un dernier paragraphe, nous envisagerons les dérivés substitués à l'azote ou sels de quinuclidinium.



1 - Les dérivés monosubstitués -

Ce sont les plus nombreux et ils ont été les mieux étudiés. Des substituants peuvent être introduits sur toutes les positions.

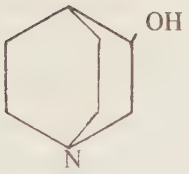
- En position 2 : le plus important, l'acide quinuclidine-2-carboxylique, dont le chlorhydrate sert à la fabrication de produits utiles en thérapeutique (16) a été surtout étudié par RUBSTOV et ses collaborateurs dans de nombreuses publications traitant de sa synthèse (85), (110), (111), (114), (115), (123), (127), (128) (159), ou des dérivés qu'il permet d'obtenir (32) (108) (122), Dans cette position on trouve encore des fonctions alcool (162), cétone (161), des chaînes alkyles simples (68), des chaînes aminométhyl (112), (113), des dérivés formylés (129), (162), la chaîne de l'uréthane (116), ou des groupes arylés (25).

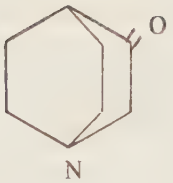
- En position 3 : on rencontre la plus grande variété de substituants, cette position paraissant privilégiée du point de vue pharmacodynamique (75). C'est d'ailleurs avec la préoccupation d'aboutir à des molécules d'intérêt thérapeutique que les chimistes, pour la plupart, ont orienté leurs recherches.

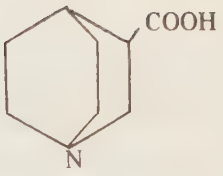
Parmi les substituants rencontrés, figurent des restes acétiques (89), des chaînes alkylés (107), des cycles aromatiques (39), (40), (87), des groupements mercaptans (138), des groupements vinyliques (27), (28), (68), (158), formyle (79), des amino-alkyl éthers (53). Il existe même des dérivés insaturés (39), (107) et des dérivés bisubstitués en position 3 (19), (90).

Nous ferons une mention spéciale pour la benzoquinuclidine qui comporte un noyau aromatique condensé en position 2-3 (154).

Parmi les dérivés substitués en position 3 les plus importants, il faut faire une place à part à l'hydroxy-3-quinuclidine, à la quinuclidinone-3 et à l'acide quinuclidine-3-carboxylique.







L'hydroxy-3-quinuclidine ou quinuclidinol-3 a donné naissance à toute sorte d'esters parmi lesquels se situent l'acétoxy-3-quinuclidine ou acéclidine et la benzoyloxy-3 quinuclidine ou oxylidine déjà cités, d'amides, de carbamates (72), (74), 125), (146), sur lesquels nous reviendrons plus loin et qui possèdent tous à des degrés divers des activités pharmacodynamiques.

La quinuclidinone-3 (41), (160), apparaît ainsi que nous l'avons indiqué déjà comme un stade intermédiaire de synthèse et c'est elle qui fournit le plus souvent le quinuclidinol-3 par réduction de la fonction cétone.

L'acide quinuclidine carboxylique-3 (41), (86), a été utilisé pour la préparation de sels, d'esters, d'amides, de nitriles, d'aldéhydes et de nombreux autres dérivés de la fonction acide, ainsi que l'acide quinuclidine-acétique-3 (89).

- En position 4 : les substituants sont assez variés puisqu'on rencontre des phényles (102), des halogènes, chlore (84) ou brome (10), des groupements aminés (120) ou cyanés (37). Signalons aussi l'acide quinuclidine-carboxylique-4 qui permet d'obtenir d'autres dérivés (37), (120) de la fonction acide.

- En position 5 : on trouve très peu de dérivés substitués (60).

2 - Les dérivés di ou trisubstitués -

Ils revêtent des allures variées, les substitutions les plus fréquemment rencontrées se faisant surtout dans les positions :

- 2,4 et 1,4 (37)
- - 2,3 on connaît en particulier les acides 2-3 dicarboxyliques (90).
- 2,5 (92), (100), (121).
- 3,5 (99)
- 3,8 (29), (145)
- 2, 5, 8 (118)
- 2, 2, 6, (105)
- 4, 6, 7 (45).

3 - Les dérivés substitués à l'azote ou sels de quinuclidinium :

La plupart de ces produits ont été préparés en vue d'études pharmacologiques ; de plus, comme les études théoriques permettent de le prévoir, les sels de quinuclidinium se forment facilement. Il en résulte que de nombreux dérivés ont été synthétisés. Nous pouvons distinguer :

- les sels de quinicludinium dépourvus de substituants nucléaires tels que les halogénures, méthyl sulfates ou hydroxydes de N-méthyl (70), N-éthyl (91), N-aminoalkyl (54), N-acyloxy (49).

- les sels de quinuclidinium substitués sur le noyau. Nous retrouvons dans cette catégorie un certain nombre de substituants déjà énumérés, fixés en position 2 ou 4 mais surtout en position 3.

C'est ainsi qu'en position 2 on rencontre une fonction acide libre (38), (94), des esters du diméthyl ou du diéthyl-amino éthanol (124), (134), (136), (137) ; les esters d'amino alcool présentent dans cette série l'importance et l'intérêt qu'on leur connaît dans la série de l'acide benzoïque.

En position 3, on trouve mention dans la littérature de sels quaternaires du quinuclidinol 3 (44), de l'acétoxy-3 quinuclidine (44), (71), (140), (163), de la quinuclidinone-3 (140), de l'acide quinuclidine carboxylique3 et de ses esters (38), (137) et d'autres dérivés substitués en 3 par des groupes aminés aliphatiques ou cycliques (6). Ces sels de quinuclidinium substitués en 4 comportent dans cette position un groupement méthyle (37), (67), ou un reste carboxylique (38).

Les sels de quinuclidinium possèdent sur l'azote des chaînes alkylées courtes, de C_1 à C_4 , linéaires ou ramifiées. L'une des rares exceptions est la qualidine ou hydroxyde de 1 - 1 - hexaméthylène bis (benzyl-3-quinuclidinium) composé à activité curarisante à structure de bis ammonium quaternaire renfermant deux noyaux quinuclidine séparés par 6 atomes de carbone (39).

III - LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES DERIVES DE LA QUINUCLIDINE -

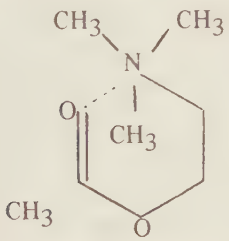
Elles sont très diverses et ont intéressé de nombreux chercheurs , bien que peu de produits aient été mis sur le marché pharmaceutique. Nous les envisagerons domaine par domaine.

- Action sur le système nerveux autonome -

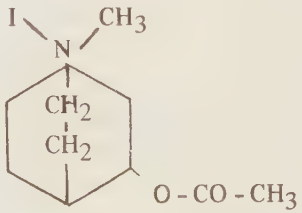
Ces effets sont les plus nombreux et les mieux connus.

Les dérivés de la quinuclidine possèdent souvent des propriétés parasympathomimétiques. Il s'agit en particulier de l'acéclidine (43), (67), (78), myotique puissant (88) et antagoniste de l'atropine, il en est de même de la dioquine (136) ; l'activité de ces deux produits est en bien des points comparable à celle de la pilocarpine. Une revue d'ensemble de la pharmacodynamie de l'acéclidine a été faite dans une thèse récente présentée devant cette même faculté. Nous y renvoyons le lecteur (61).

L'analogie de structure entre l'acétylcholine et l'acétoxy-3-quinuclidine ou ses dérivés quaternaires a retenu l'attention des pharmaco-chimistes (54), (55), (71), (140) ; les dérivés de la quinuclidine représentent par rapport à l'acétylcholine un type de structure rigide ; il en résulte que, si l'acétylcholine peut aisément atteindre à la fois les récepteurs muscariniques et nicotiniques en se déplaçant, l'acéclidine possède au contraire, d'une façon prédominante l'activité muscarinique.



ACETYLCHOLINE



ACECLIDINE (iodométhylate)

Sa conformation rigide l'empêche de contracter une liaison efficace avec le récepteur nicotinique. Ces analogies et ces différences structurales expliquent les propriétés cholinomimétiques de l'acéclidine (75) et des autres esters de l'hydroxy-3 quinuclidine. Notons en passant que la quaternisation atténue l'activité cholinomimétique (71). D'autres analogies ont pu être établies entre les carbamates et les diméthylcarbamates d'hydroxy-3 quinuclidine ou de ses sels (139) quaternaires et la structure de l'ésérine ou de la prostignine. Malheureusement , les premiers produits cités se montrent de faibles ou de médiocres inhibiteurs de cholinestérase. L'activité cholinomimétique peut s'inverser et faire place à une activité cholinolytique et spasmolytique sans qu'on puisse établir des relations précises entre cette inversion d'effet et la structure chimique. Il semble cependant que l'activité cholinolytique et spasmolytique soient importantes dans les esters benzylés ou benzoylés de l'hydroxy-3 quinuclidinium (5), (7) (48), (72), (77), (132), (134), (135) (147) (156) .

La benzoyloxy-3 quinuclidine ou oxylidine, est le dérivé le mieux étudié et il est du reste utilisé en clinique humaine (56), (58), (71), (75), (76), (133), (165) (166).

Peu toxique, il manifeste des effets comparables à ceux de l'atropine, diminuant considérablement la motricité intestinale et se comportant en clinique comme un bon spasmolytique. Il intensifie par ailleurs et prolonge les effets de l'hexobarbital et de la procaïne. Il diminue également la sécrétion gastrique (48).

C'est encore une activité spasmolytique qui prend naissance quand on estérifie l'hydroxy-3 quinuclidine avec des acides diarylacétiques et que l'on quaternise l'azote (64), (101), (106), (142), (144). L'acide choisi est le plus souvent l'acide diphénylacétique, mais ce dernier peut être remplacé par un acide phénylcyclo alkyl carboxylique (101) ou un acide aromatique polycyclique (143). Ces composés présentent des propriétés antispasmodiques qui les rapprochent beaucoup de l'atropine ; certains auteurs (34) les considèrent comme des adrénolytiques. L'acide estérifiant peut être également un acide hétérocyclique (110). Beaucoup de composés de ce type ont été préparés sur la base d'analogies structurales, l'hydroxy-3-quinuclidine, base bicyclique, jouant le rôle du tropanol (57). Nous noterons enfin que certains sels de quinuclidinium monosubstitués en 2 ou en 3 ou disubstitués (137), présentent eux aussi des propriétés spasmolytiques. On peut conclure de cette rapide énumération que l'activité cholinomimétique semble appartenir en propre aux esters à chaîne courte quaternisés ou non, en particulier aux esters acétiques ; les esters d'acides aromatiques ou d'acides aryl ou diarylacétique, plus condensés en carbones, présentent des propriétés inversées. Celles-ci sont encore remplacées lorsque intervient une seconde fonction ammonium quaternaire dans la molécule (137).

La quinuclidinone peut, après traitement par l'acide cyanhydrique et alcoolyse, donner naissance à un dérivé bisubstitué comportant en 3 deux substituants, une fonction alcool et une fonction ester. De tels composés auraient montré des propriétés sympathomimétiques (36).

Les dérivés quaternaires de la quinuclidine présentent fréquemment une activité curarisante et ganglioplégique. Il en est ainsi pour des esters N-méthylés de l'hydroxy-3 quinuclidine (82), (124). Ces composés manifestent une activité ganglioplégique élevée chez le lapin et chez le chat anesthésiés. On enregistre également une activité hypotensive modérée chez le rat normal, plus importante chez le rat hypertendu, potentialisée par les barbituriques et l'uréthane. Cependant, on trouve aussi, parmi les composés ganglioplégiques des bis ammonium quaternaires dans lesquels les deux azotes sont séparés par une chaîne polyméthylénique. Certains de ces bis ammonium sont constitués d'une molécule de quinuclidine et d'une molécule d'une autre amine cyclique (78), (94), mais on peut rencontrer des composés constitués de 2 molécules de quinuclidine réunies au niveau de l'azote par une

chaîne polyméthylénique (130).

Les effets hypotenseurs sont également mentionnés à propos de dérivés non quaternisés (6), (19), (165), (166).

Le blocage ganglionnaire paraît être le principal mécanisme d'action mais certains auteurs n'excluent pas (19), un effet dépresseur direct sur le système cardiovasculaire. Le noyau de la quinuclidine serait aussi responsable d'une activité inotrope négative (2) ; des modifications de la circulation coronaire secondaires à des mécanismes réflexes compliqués seraient imputables à la présence du noyau quinuclidique (2).

Nous rattacherons aux effets sur le système nerveux autonome l'action myorelaxante rapportée à propos de certains esters de la quinuclidine et du benzodioxanne (2), (52).

- Action sur le système nerveux central ;

Certains esters et amino esters du quinuclidinol (53), (65) et certains esters de N-méthyl-hydroxy-3 quinuclidine (13) se comportent comme des stimulants ou des excitants du système nerveux central et on a pu envisager leur utilisation comme antidépresseurs en psychopharmacologie (53), (76). Des hypothèses très hardies ont même été avancées (31), (96) pour expliquer l'effet psychotrope. Celui-ci serait dû à la disponibilité du doublet électronique de l'azote qui peut s'unir à un centre électrophile du site récepteur biologique ; la conformation moléculaire jouerait également un rôle important, ainsi que les interactions intramoléculaires.

Par ailleurs, l'acéclidine (47) et les esters de l'hydroxy-3 quinuclidine (74) influencent l'activité électrique du cerveau et modifient l'encéphalogramme du chat et du rat même quand l'effet cholinomimétique périphérique est supprimé par injection de substances antagoniste . Au contraire l'oxylidine est capable de potentialiser l'effet sédatif de l'amidopyrine chez le rat et chez la souris (56)(58).

Une analogie a été établie entre la phényl-4 pipéridine, élément constitutif d'analgésiques centraux comme le Dolosal et de tranquillisants comme les butyrophénones et la phényl-4 quinuclidine (102). Ce dernier produit et plusieurs de ses dérivés se comportent en fait comme de puissants analgésiques centraux.

- Action anesthésique locale :

Les propriétés anesthésiques locales sont extrêmement répandues dans la famille des amino-esters. Il n'est donc pas étonnant que de tels effets aient

été retrouvés dans la série de la quinuclidine, en particulier dans des esters triméthoxyphénylcarbamiques du quinuclidinol - 3 ainsi que dans les sels quaternaires de ces esters (22). Cependant, les résultats semblent modérés.

- Activité antipaludéenne :

Le succès encore universel de la quinine dans le traitement du paludisme, la présence dans cette molécule du noyau de la quinuclidine paraissaient justifier la recherche d'activité antipaludique, dans les composés de cet hétérocycle. En fait, de telles recherches semblent avoir été limitées (17), (18), (126)(157) et les résultats sont très modestes. Les seuls produits actifs sont des carbinols mixtes de quinuclidine et d'un autre hétérocycle (17), (18).

Certains de ces dérivés sont très proches de la quinine puisqu'ils renferment un cycle isoquinoléique (17). Au cours de ces travaux, l'introduction d'une fonction lactone a donné naissance à des substances anthelmintiques.

- Action tuberculostatique :

Le succès de l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement de la tuberculose a conduit des chercheurs hongrois (51) à préparer des hydrazides et leurs sels quaternaires dans la série de la quinuclidine. Les dérivés quaternaires ont parfois montré une activité inhibitrice à la dilution de 1/500 000.

- Activité anti-inflammatoire

Nous avons rencontré une mention de cette activité à propos d'un ester complexe de l'éthyl quinuclidine et de l'acide salicylique (97).

- Autres effets

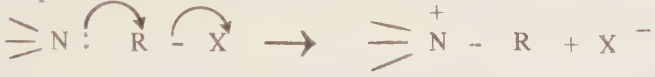
Parmi les nombreuses études consacrées à l'oxylidine nous avons relevé (133) celle qui concerne les effets sur les glandes endocrines, le développement morphologique et la fécondité du rat. Enfin, nous terminerons ce chapitre en signalant que la quinuclidine est un catalyseur efficace dans les phénomènes de polymérisation des poly uréthanes (148) .

IV - CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR LA QUATERNISATION

Lorsqu'un atome d'azote faisant partie d'un hétérocycle possède un doublet électronique libre, ces électrons peuvent former une liaison avec un atome de carbone convenablement polarisé et l'azote devient alors " quaternaire " .

L'espèce attaquable est une molécule susceptible de libérer un anion durant la quaternisation : les halogénocarbures semblent être les réactifs les plus appropriés.

Selon DUFFIN (26), la réaction de quaternisation procède généralement selon un mécanisme de type SN_2 , la base azotée jouant le rôle du réactif nucléophile :



Il est évident que la disponibilité du doublet électronique de l'azote qui dépend essentiellement de la structure du système hétérocyclique des substituants éventuels et de son environnement stérique, influe énormément sur les rendements de la quaternisation.

A cet égard, la quinuclidine, où le doublet de l'azote se trouve bien dégagé, devrait se prêter facilement à cette réaction.

Les bons rendements obtenus avec la plupart de nos dérivés semblent confirmer cette hypothèse.

Comme dans presque toutes les réactions chimiques, le solvant joue un rôle très important dans la quaternisation.

Si l'on admet le mécanisme SN_2 , on constate que les meilleurs solvants devraient posséder une constante diélectrique assez élevée afin de favoriser la stabilité de l'état de transition :

En effet, il y a apparition de charges sur ce complexe, alors que les réactifs initiaux sont des molécules neutres.

D'autre part, le mécanisme peut être complètement transformé sous l'influence de certains solvants.

Ainsi, lorsque plusieurs mécanismes entrent en compétition, le fait d'employer un solvant très polaire peut, par exemple, favoriser le mécanisme SN_1 au détriment du mécanisme SN_2 .

Le méthanol et l'éthanol sont souvent employés comme solvants dans les quaternisations.

Dans le cas des dérivés de la quinuclidine, nous avons utilisé soit l'acétone, soit le chloroforme.

Dans quelques cas particuliers, nous avons obtenu des résultats satisfaisants avec le diméthylformamide, alors que les autres solvants nous avaient conduits à des rendements infimes.

Un troisième facteur essentiel dans la quaternisation des hétérocycles azotés est constitué par la structure de l'halogénocarbure ; les paramètres qui interviennent sont :

- la nature de l'halogène
- la longueur de la chaîne carbonée
- l'encombrement stérique dû aux ramifications
- la nature du carbone siège de la substitution.

La facilité d'expulsion des halogènes décroît dans l'ordre :

$$I > Br \gg Cl$$

C'est pourquoi nous avons utilisé les bromures plutôt que les chlorures, la réactivité de ces derniers étant beaucoup plus faible.

La longueur de la chaîne carbonée intervient également dans la vitesse de la réaction ; en effet, plus cette chaîne est longue, plus la réaction sera lente ; il devient alors nécessaire de chauffer le mélange réactionnel pour avoir des rendements valables.

Les ramifications de la chaîne, si elles sont proches du carbone porteur de l'halogène peuvent défavoriser la réaction par l'encombrement stérique qu'elles apportent autour de cet atome.

Enfin les halogénures primaires sont plus réactifs que les halogènures secondaires ; cela résulte de l'effet inductif exercé par les groupements méthyle qui rend le carbone, siège de la réaction, plus négatif, donc moins facilement attaquable par le réactif nucléophile ; ainsi en est-il du bromure d'isopropyle :

Cet halogénocarbure secondaire réagit nettement moins bien que les halogénures à chaîne droite .

Nous avons cependant réussi à obtenir des rendements convenables avec ce produit grâce à l'emploi du diméthylformamide comme solvant .

RECHERCHES PERSONNELLES

ETUDES CHIMIQUES

Dans nos études chimiques, nous envisagerons successivement les points suivants :

I - MATIERES PREMIERES

II - SCHEMA GENERAL DE PREPARATION

III - METHODES D'ANALYSES

1) points de fusion

2) analyses élémentaires
- microanalyses " C H N "
- dosage des halogènes (Votocek)

3) protométrie en milieu non aqueux

IV - COMPOSES PREPARES

V - ETUDE DES STRUCTURES PAR SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE .

I - MATIERES PREMIERES

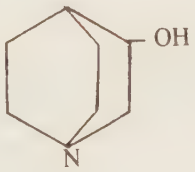
Nous donnons ici les caractéristiques des produits que nous avons utilisés .

1 - La quinuclidine et ses dérivés :

Ces matières premières ont été mises à notre disposition par la Société CILAG - CHEMIE à Schaffhausen (Suisse) et par la Société FERLUX à Clermont - Ferrand .

A) Certaines nous ont été fournies sous forme de bases et nous les avons fait réagir telles quelles .

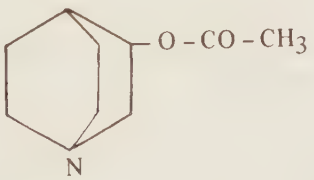
a) Le quinuclidinol ou hydroxy-3-quinuclidine



$C_7H_{13}ON$ PM = 127

F= 221 - 223° (142)
F= 222° (trouvé)

b) L'acéclidine ou acétoxy-3-quinuclidine



$C_9H_{15}O_2N$ PM = 169

F = 34 - 35°(trouvé)

Ce corps est très hygroscopique .
Nous l'avons distillé sous une pression de 20mm de mercure à 119°.

L'acéclidine est conservée à la chambre froide, dans un flacon bien bouché.

B) Les autres produits étaient sous forme de chlorhydrates. Nous avons extrait les bases par la méthode suivante :

- Le chlorhydrate est mis en suspension dans une petite quantité d'alcool éthylique; à cette suspension une solution normale de soude alcoolique est ajoutée en quantité stoechiométrique. Nous agitons à l'aide d'un agitateur magnétique. Le contenu du ballon change d'aspect et un précipité de chlorure de sodium apparaît.

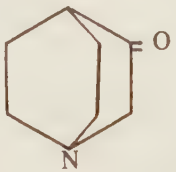
  Au bout de 30 minutes, nous arrêtons l'agitation, nous filtrons le précipité blanc microcristallin et nous vérifions qu'il s'agit bien de chlorure de sodium.

  Le filtrat étant placé à l'évaporateur rotatif, nous éliminons l'alcool à l'aide du vide.

  Nous obtenons alors un produit orangé cireux que nous reprenons par l'éther sulfurique.

Par cette méthode nous avons extrait :

1 - la quinuclidinone-3 ou oxo-3 quinuclidine



$C_7H_{11}ON$ PM = 125

F = 145 - 147,5°(143)

F = 148° (trouvé)

2 - la quinuclidine

$C_7H_{13}N$ PM = 111

F = 158° (46)

F = 159° (trouvé)

Ces produits étant assez hygroscopiques, ils sont conservés au dessicateur.

2 - Les agents de quaternisation : (46)

Nous avons utilisé des halogénures d'alkyle, iodures et surtout bromures, les chlorures réagissant très mal.

- Iodure de méthyle	E = 42,5°
- Bromure d'isopropyle	E = 59,6°
- Bromure de butyle	E = 101,6°
- Bromure d'isoamyle	E = 120,65°
- Bromure d'octyle	E = 201,5°
- Bromure de décyle	E = 118°
- Bromure de dodécyle	E = 175° - 80°
- Bromure de pentadécyle	E = 190°
- Bromure d'hexadécyle	E = 193-196°

3 - Les solvants :

- Acétone anhydre	E = 56,5°
- Chloroforme	E = 61°
- Diméthyl formamide (D.M.F.)	E = 153°
- Alcool à 96	E = 78,5°

II - SCHEMA GENERAL DE PREPARATION DES SELS QUATERNAIRES

Nous avons préparé les sels quaternaires de la quinuclidine et de ses dérivés suivant la méthode indiquée par M. V. RUBSTOV (124) pour la synthèse du méthyl-iodure de l'ester diéthylamino éthylique de l'acide quinuclidine - carboxylique - 2.

Dans un réacteur muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant, nous introduisons l'amine tertiaire, nous dissolvons dans l'acétone ou tout autre solvant approprié.

L'halogénure d'alkyle est ajouté goutte à goutte par l'ampoule à brome en refroidissant le mélange dans le cas des iodures, à la température du laboratoire dans le cas des bromures.

Le mélange réactionnel est agité pendant une à quatre heures suivant le composé préparé, à froid pour les iodures, en élevant la température pour les bromures.

Dans quelques cas, il se forme rapidement un précipité blanc que nous pouvons filtrer aussitôt ; d'autres fois, le précipité apparaît par refroidissement ; dans certains cas il n'y a aucune réaction apparente et le produit doit être extrait par évaporation du solvant, ou insolubilisation par addition d'éther sulfurique.

Le produit brut obtenu par l'une de ces méthodes est recristallisé, le plus souvent dans la méthyl éthyl cétone, mais aussi dans le dioxanne et les mélanges suivants : méthyléthylcétone - éther isopropylique (50 : 50), benzène dichloro-1 - 2 - éthane (25 : 75), acétone - alcool à 96°(80 : 20), éther isopropylique - alcool à 96° (90 : 10).

Ces sels quaternaires se présentent sous forme de produits blancs cristallisés souvent très hygroscopiques, solubles dans l'eau, avec laquelle ils donnent des solutions moussantes, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

III - METHODES D'ANALYSES

1 - Point de fusion :

Parmi les méthodes employées pour la détermination du point de fusion, nous avons retenu celle du point de fusion instantané.

Nous utilisons deux types d'appareils :

a) Le banc de Kofler (étalonné préalablement avec des substances - témoins), pour localiser la plage de fusion de nos substances.

b) Le bloc Maquenne avec programmation lente de température (chauffage électrique), pour le déterminer avec exactitude.

La technique est la suivante : l'appareil étant préparé en température ascendante (2° C par minute environ), nous projetons de temps en temps de très petits fragments de la substance séchée, pulvérisée, au niveau du réservoir du thermomètre et nous vérifions que la fusion ne se produit pas instantanément.

La température s'élevant progressivement, nous notons le moment où le produit entre en fusion dès sa projection sur la surface de laiton.

2 - Analyses élémentaires :

a) Dosage du carbone, de l'hydrogène, de l'azote :

Ces déterminations ont été effectuées soit par le Service central de microanalyses du C.N.R.S., soit par la Société FERLUX.

Pour le dosage de l'azote, nous avons employé au laboratoire la méthode de KJELDAHL, mais celle-ci s'est révélée sans efficacité dans le cas des dérivés de la quinuclidine : même après 48 heures de minéralisation, nous trouvions un pourcentage d'azote très inférieur au pourcentage théorique.

Nous pensons que cet échec est dû au fait que l'atome d'azote, fortement retenu dans le système polycyclique de la quinuclidine, se minéralise mal.

Ce dosage a donc été effectué, ainsi que ceux du carbone et de l'hydrogène, par l'autoanalyseur Technicon " C.H.N. " selon la méthode suivante :

L'échantillon à analyser passe dans un four à combustion chauffé à 900° et parcouru par un courant d'hélium contenant 3 % d'oxygène.

Véhiculés par ce gaz vecteur, les produits passent ensuite dans un tube à oxyde de cuivre, puis dans de la laine d'argent (qui retient les halogènes et le soufre), et enfin dans un tube rempli de cuivre et chauffé à 500°, qui retient l'excès d'oxygène.

Les gaz formés, CO_2 , oxydes d'azote et eau sont ensuite véhiculés par le gaz vecteur dans un tube à silicagel qui retient l'eau.

Le mélange gazeux passe ensuite dans un catharomètre constitué de deux cellules de mesure de conductivité thermique. Ces cellules sont montées sur un pont de Wheatstone qui est équilibré lorsque le même gaz passe par les deux cellules. La tension de sortie du pont est appliquée à un intégrateur actionnant un compteur digital. Le nombre de tours lus sur ce compteur est directement proportionnel à la quantité de CO_2 et d'azote ayant traversé la première cellule.

Le gaz traverse ensuite un tube à ascarite qui retient CO_2 , puis passe dans une deuxième cellule qui n'enregistrera que l'azote. Le nombre de tours affiché, retranché de la valeur précédente correspondant au CO_2 et à l'azote, indiquera la quantité d'azote.

Le chauffage du silicagel provoque un départ d'eau vers le catharomètre ce qui permet une troisième lecture correspondant à la teneur en eau du mélange , donc à l'hydrogène.

b) Dosage des halogènes :

Nous l'avons effectué selon la méthode classique de VOTOCEK.

3 - Protométrie en milieu non aqueux :

Principe :

Le dosage des dérivés quaternaires de la quinuclidine rentre dans le cadre plus général des dosages d'halogénures de bases organiques dans l'acide acétique anhydre (15).

L'acide acétique peut fonctionner aussi bien comme donneur que comme accepteur de proton (solvant " amphiprotique "). En effet, il peut se dissocier partiellement et se comporte alors comme un acide.

$$CH_3COOH \rightleftharpoons H^+ + CH_3COO^-$$

Au contraire, s'il contient en solution un acide fort tel que l'acide perchlorique, il peut se comporter comme une base et capter le proton de l'acide per - chlorique pour donner naissance à un ion oxonium.

$$HClO_4 + CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COOH_2^+ + ClO_4^-$$

Dans une telle solution, le véritable agent de titration est l'ion CH_3COOH_2 qui peut à son tour céder son proton à une base même relativement faible.

Dans le cas des halogénures d'ammonium quaternaires, il y a compéti - tion entre la basicité de l'halogénure et celle des ions ClO_4^-. Le dosage ne peut être quantitatif qu'en employant l'artifice suivant : l'acétate ou les halogénures mercuriques ne sont pas dissociés dans l'acide acétique anhydre et ne peuvent donc être titrés dans ce milieu. Par conséquent, l'addition d'acétate mercurique a pour effet de remplacer l'ion halogénure du sel d'ammonium quaternaire par l'ion acétate qui peut alors capter le proton :

$$CH_3COO^- + CH_3\text{-}COOH_2^+ \rightleftharpoons 2\ CH_3COOH$$

Les équations suivantes permettent d'illustrer les réactions mises en jeu au cours de ce dosage.

(1) $$2\ HClO_4 + 2\ CH_3COOH \rightleftharpoons 2\ CH_3COOH_2^+ + 2\ ClO_4^-$$

(2) $$2 \equiv N^+\ Br^- + Hg(CH_3COO)_2 \rightleftharpoons 2 \equiv N^+\ CH_3COO^- + HgCl_2$$

Bromure de sel d'ammonium quaternaire (non dissocié) (non dissocié)

(3) $2 \equiv N^+ CH_3COO^- + 2\,CH_3COOH \rightleftarrows 2 \equiv N^+ + 4\,CH_3COOH$

L'équation globale est donc :

$$2 \equiv N^+ Br^- + Hg(CH_3COO)_2 + 2\,HClO_4 \rightleftarrows 2 \equiv N^+ + 2\,ClO_4^- + HgCl_2 + 2\,CH_3COOH$$

Technique :

Un poids voisin de 200 milligrammes, exactement mesuré, de sel d'ammonium quaternaire est mis en solution dans 20 ml d'acide acétique anhydre.

Nous ajoutons 10 ml d'acétate mercurique en solution 0,1 M dans l'acide acétique anhydre, puis deux gouttes de violet de méthyle.

Nous titrons avec une solution voisine de 0,1 N d'acide perchlorique dans l'acide acétique anhydre, jusqu'à obtention de la teinte sensible turquoise de l'indicateur. L'addition d'une goutte de solution d'acide perchlorique provoque le virage au vert.

Un millilitre de solution 0,1 N d'acide perchlorique correspondant à 0,1 milliéquivalent de sel d'ammonium quaternaire, la teneur pour cent en produit pur est donnée par la formule :

$$\frac{(n-n') \times m.Eq \times 10}{p}$$

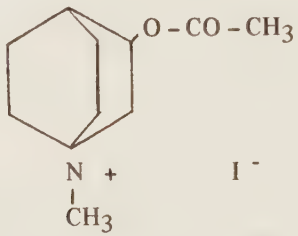
n et n' représentent respectivement le nombre de millilitres de solution d'acide perchlorique nécessaire au dosage de la solution de sel d'ammonium quaternaire et d'un témoin contenant les mêmes quantités de réactifs.

IV - COMPOSES PREPARES -

A - Dérivés de l'acéclidine :

1 - N - METHYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (IODURE)

1) - Formule :



$C_{10}H_{18}O_2NI$ PM = 311

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine 8 g soit 0,046 mole
- Iodure de méthyle 10 g soit 0,070 mole

Nous employons dans ce cas un large excès d'iodure d'alkyle.

Nous utilisons l'acétone comme solvant.

Nous opérons dans un bain d'eau glacée, la réaction étant assez vive.

Nous agitons pendant quatre heures. Il se forme dès la première demi-heure un corps blanc insoluble dans l'acétone. Ce précipité est filtré et porté à l'étuve à 30°.

Nous obtenons après séchage : 13 g de produit (soit 0,042 mole).

F = 175°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Alcool éthylique 20 %
- Acétone anhydre 80 %

Quantité utilisée : 300 ml.

Poids de produit recristallisé : 9 g soit 0,021 mole

F = 178°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut : 91 %
- en produit recristallisé : 63 %

5) - Microanalyse :

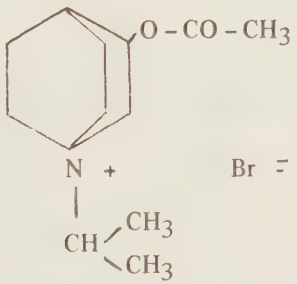
Eléments	% théorique	% trouvé
C	38,5	38,6
H	5,87	5,96
N	4,50	4,36
I	40,8	40,6

6) - Dosage protométrique :

Dans le cas des iodures ce dosage n'a pas pu être effectué, la formation d'un précipité d'iodure mercurique ne permettant pas de voir le virage de l'indica - teur.

2 - N - ISOPROPYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{12}H_{22}O_2NBr$ PM = 292

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine : 5,7 g soit 0,034 mole
- Bromure d'isopropyle 4,6 g soit 0,034 mole
  + un excès de 10 %

Nous utilisons comme solvant le diméthyl formamide, un essai dans l'acétone ayant donné un très faible rendement (20 % environ).

Après une heure de chauffage à reflux et refroidissement, aucun précipité ne s'est formé.

Nous éliminons le diméthyl formamide à l'aide du vide. Nous ajoutons de l'éther pour éliminer complètement ce solvant.

Le sel d'ammonium quaternaire cristallise par refroidissement.

Nous filtrons et lavons à l'éther.

Poids obtenu : 5,9 g soit 0,020 mole.

F = 125° .

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Méthyl éthyl cétone 95 %
- Alcool à 96 ° 5 %

Quantité de mélange utilisée 95 ml
Poids obtenu : 3,8 g soit 0,013 mole
F = 128°

4) - Rendement :

- en produit brut 59 %
- en produit recristallisé 38 %

5) - Microanalyses :

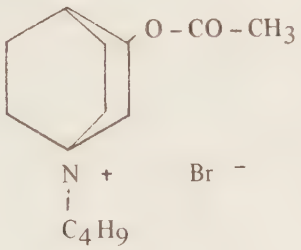
Eléments	% théorique	% trouvé
C	49,3	47,91
H	7,53	7,58
N	4,7	5,00
Br	27,3	26,45

6) - Dosage protométrique :

97,18 %.

3 - N - BUTYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{13}H_{24}O_2NBr$ PM = 306

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités suivantes de produits :

- Acéclidine 5,5 g soit 0,032 mole
- Bromure de butyle 5,0 g soit 0,032 mole + un excès de 10%

Nous utilisons le chloroforme comme solvant.

Après une heure de chauffage à reflux, puis refroidissement, nous n'observons la formation d'aucun précipité.

L'ensemble est repris par l'éther et évaporé sous vide.

Nous obtenons un produit blanc que nous plaçons aussitôt au dessicateur.

Poids obtenu : 9 g soit 0,029 mole.
F = 128°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans la méthyl-éthyl-cétone anhydre.
Quantité utilisée : 95 ml
Poids obtenu : 6,2 g soit 0,020 mole.
F = 132°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut 90 %
- en produit recristallisé 62 %

5) - Microanalyses :

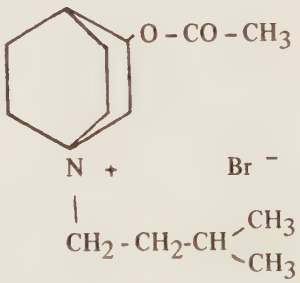
Eléments	% théorique	% trouvé
C	50,9	48,96
H	7,84	7,75
N	4,44	4,58
Br	25,5	25,72

6) - Dosage protométrique :

101,2%.

4 - N - ISOAMYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{14}H_{26}O_2NBr$ PM = 320

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine 5,3 g soit 0,031 mole
- Bromure d'isoamyle 5,2 g soit 0,031 mole + un excès de 10 %

Nous utilisons comme solvant l'acétone.

Nous chauffons à reflux pendant une heure en agitant. Un précipité blanc se forme dès la première demi-heure. Nous le filtrons et nous lavons à l'acétone.

Poids obtenu: 4,5 g soit 0,0153 mole.
F = 204°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Alcool à 96° 10 %
- Ether isopropylique 90%

Quantité de solvant utilisé : 70 ml
Poids obtenu : 3,2 g soit 0,010 mole.
F = 208°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut 45 %
- en produit recristallisé 32 %

5) - Microanalyses :

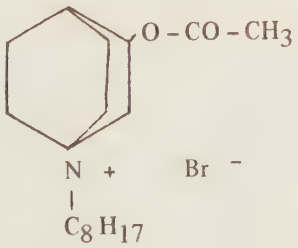
Eléments	% théorique	% trouvé
C	52,5	52,89
H	8,12	8,00
N	4,37	4,50
Br	25,0	25,2

6) - Dosage protométrique :

100,2 %

5 - N - OCTYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{17}H_{32}O_2NBr$ PM = 362

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine 4,6 g soit 0,027 mole
- Bromure d'octyle 5,8 g soit 0,027 mole
  + un excès de 10 %

Nous utilisons le chloroforme comme solvant.

Après une heure de chauffage à reflux et refroidissement, nous n'observons aucune réaction apparente.

Nous reprenons par l'éther anhydre : il se forme un léger précipité blanc qui devient abondant au bout de quelques heures. Nous filtrons et lavons ce produit à l'éther, puis nous le plaçons dans un dessicateur sous vide phosphorique.

Poids obtenu : 7,1 g soit 0,019 mole
F = 112°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Méthyl-éthyl cétone anhydre 50%
- Ether isopropylique 50%

Quantité de solvant utilisé : 80 ml
Poids de produit recristallisé : 5,4 g soit 0,014 mole
F = 114°

4) - Rendement calculé sur l'acéclidine :

- en produit brut 72 %
- en produit recristallisé 54 %

5) - Microanalyses :

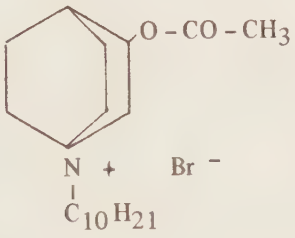
Eléments	% théorique	% trouvé
C	56,5	54,8
H	8,59	8,71
N	3,88	3,92
Br	22,16	22,06

6) - Dosage protométrique :

99,4 %

6 - N - DECYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{19}H_{36}O_2NBr$ PM = 390

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine	4,3 g soit 0,0256 mole
- Bromure de décyle	6,2 g soit 0,0256 mole
	+ 10 % d'excès

Nous utilisons comme solvant le chloroforme.

Après une heure de chauffage à reflux, puis refroidissement aucun précipité ne s'est formé.

Le sel d'ammonium quaternaire est insolubilisé par addition d'éther sulfurique anhydre.

Le précipité est filtré et lavé à l'éther.

Poids obtenu : 8 g soit 0,020 mole .
F = 122°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Méthyl-éthyl-cétone anhydre	50 %
- Ether isopropylique	50 %

Quantité de solvant utilisé : 90 ml
Poids de produit recristallisé : 5,3 g soit 0,013 mole
F = 123 - 4°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut 80 %
- en produit recristallisé 53 %

5) - Microanalyses :

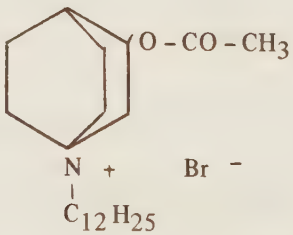
Eléments	% théorique	% trouvé
C	58,4	57,00
H	9,23	9,15
N	3,59	3,61
Br	20,5	20,9

6) - Dosage protométrique :

100,8 %

7 - N - DODECYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{21}H_{40}O_2NBr$ PM = 418

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine 5,6 g soit 0,033 mole
- Bromure de dodecyl 8,3 g soit 0,033 mole

Nous utilisons l'acétone comme solvant.

Après une heure de chauffage à reflux et refroidissement, un précipité blanc très peu abondant s'est formé.

Nous obtenons le sel d'ammonium quaternaire en éliminant l'acétone à l'aide du vide.

Poids obtenu : 13,5 g soit 0,032 mole.
F = 102 - 103°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le dioxanne.
Quantité de solvant utilisé : 15 ml.
Le précipité, filtré, est lavé à l'éther de pétrole.

Poids obtenu : 12 g soit 0,028 mole.
F = 108 - 109°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut 97 %
- en produit recristallisé 84 %

5) - Microanalyses :

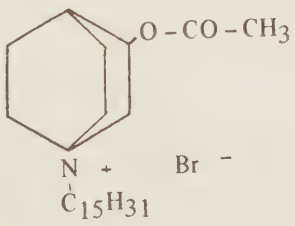
Eléments	%théorique	%trouvé
C	60,2	60,2
H	9,56	9,87
N	3,34	3,67
Br	19,1	19,04

6) - Dosage protométrique :

100,25 %

8 - N - PENTADECYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDIUM (BROMURE)

1) - Formule



$C_{24}H_{46}O_2NBr$ PM = 460

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine 2,6 g soit 0,0217 mole
- Bromure de pentadécyle 6,9 g soit 0,0217 mole
  + 10 % d'excès

Nous utilisons l'acétone comme solvant.

Nous chauffons à reflux pendant une heure en agitant. Il se forme dès la première demi-heure un corps blanc, insoluble dans l'acétone.

Ce précipité est filtré et placé dans un dessicateur sous vide phosphorique.

Poids obtenu : 8,5 g soit 0,018 mole
F = 153 - 154°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans la méthyl-éthyl cétone.

Quantité de solvant utilisé : 100 ml
Poids de produit obtenu : 5,6 g soit 0,012 mole.
F = 155°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut 85 %
- en produit recristallisé 56 %

5) - Microanalyses :

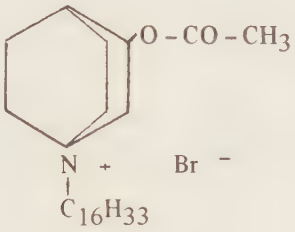
Eléments	% théorique	% trouvé
C	62,60	62,61
H	10,00	9,83
N	3,04	2,54
Br	17,39	18,50

6) - Dosage protométrique :

101,8 %

9 - N - HEXADECYL - ACETOXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{25}H_{48}O_2NBr$ PM = 474

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Acéclidine	9,6 g soit 0,021 mole
- Bromure d'hexadécyle	7 g soit 0,021 mole
	+ 10 % d'excès

Nous utilisons l'acétone comme solvant.

Nous chauffons à reflux pendant une heure en agitant. Il se forme dès la première demi-heure un précipité blanc.

Nous filtrons et plaçons le produit obtenu dans un dessicateur sous vide phosphorique.

Poids obtenu : 8,2 g soit 0,017 mole.
F = 166 °

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans la méthyl-éthyl cétone.

Nous utilisons 120 ml de solvant.

Poids obtenu : 5,5 g soit 0,012 mole.

F = 168°

4) - Rendements calculés sur l'acéclidine :

- en produit brut	82%
- en produit recristallisé	55%

5) - Microanalyses :

Eléments	% théorique	% trouvé
C	62,29	62,40
H	10,12	10,30
N	2,95	2,68
Br	16,87	17,34

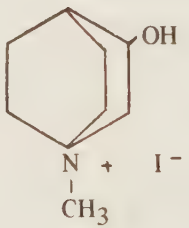
6) - Dosage protométrique :

102,6%

B - Dérivés du quinuclidinol :

10 - N - METHYL - HYDROXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (IODURE)

1) - Formule :



$C_8H_{16}ONI$ PM = 269

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- Quinuclidinol 12,7 g soit 0,10 mole
- Iodure de méthyle 20 ml soit 0,31 mole.

Nous avons pris ici un large excès d'iodure d'alkyle.

Nous utilisons comme solvant l'acétone.

La réaction, assez vive, se fait dans un bain d'eau glacée. Nous agitons pendant trois heures. Il se forme dès la première demi-heure un précipité blanc.

Ce produit est filtré, lavé à l'acétone et porté à l'étuve à 30°.

Poids obtenu : 12,5 g soit 0,046 mole.
F = > 300°

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- Alcool à 96° 80 %
- Acétone anhydre 20 %

Quantité de solvant utilisé : 75 ml.
Poids obtenu : 9 g soit 0,033 mole.
F = > 300°

4) - Rendements calculés sur le quinuclidinol :

- en produit brut 46,4 %
- en produit recristallisé 33,4 %

5) - Microanalyses :

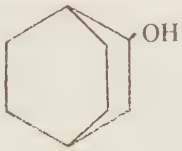
Eléments	%théorique	%trouvé
C	35,6	35,4
H	5,91	5,95
N	5,20	5,11
I	47,2	47,6

6) - Dosage protométrique :

Ce dosage n'a pas pu être effectué, la formation d'un précipité d'iodure mercurique ne permettant pas de voir le virage de l'indicateur.

11 - N - ISOAMYL - HYDROXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{12}H_{24}ONBr$ PM = 278

$CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- quinuclidinol 4,5 g soit 0,036 mole
- bromure d'isoamyle 5,9 g soit 0,036 mole
  + un excès de 10 %

Nous utilisons comme solvant le diméthylformamide.

Après une heure de chauffage à reflux, puis refroidissement, aucune réaction apparente n'a eu lieu.

Nous traitons par l'éther qui insolubilise le sel d'ammonium quaternaire.

Ce produit filtré, est lavé à l'éther.

Poids obtenu : 8,2 g soit 0,029 mole.
F = 238°.

3) - Recristallisation :

Malgré de nombreux essais, nous n'avons trouvé pour ce dérivé aucun solvant de recristallisation satisfaisant.

4) - Rendements calculés sur le quinuclidinol ;

- en produit brut 82 %

5) - Microanalyses :

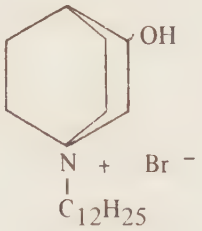
Eléments	% théorique	% trouvé
C	51,79	51,21
H	8,63	8,49
N	5,03	4,33
Br	30,5	28,8

6) - Dosage protométrique :

102,6 %

12 - N - DODECYL - HYDROXY - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{19}H_{38}ONBr$ PM = 376

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- quinuclidinol - 3 4,2 g soit 0,033 mole
- bromure de dodécyle 9 g soit 0,033 mole
  + un excès de 10 %

Nous utilisons ici l'alcool à 96° comme solvant.

Après une heure de chauffage à reflux et refroidissement, aucun précipité ne s'est formé.

Nous reprenons par l'éther, ce qui provoque l'apparition d'un précipité blanc très fin infiltrable.

Nous évaporons le solvant à l'évaporateur rotatif et reprenons par l'acétone le produit obtenu, légèrement huileux. La cristallisation se fait à la chambre froide.

Nous filtrons et lavons à l'éther.

Poids obtenu : 10,1 g soit 0,027 mole.
F = 207 °

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans le mélange suivant :

- benzène 33 %
- dichloroéthane 67 %

Quantité de mélange utilisée : 85 ml
Poids obtenu : 7,9 g soit 0,021 mole.
F = 209 °

4) - Rendements calculés sur le quinuclidinol :

- en produit brut 82 %
- en produit recristallisé 63,6 %

5) - Microanalyses :

Eléments	% théorique	% trouvé
C	60,6	60,66
H	10,1	10,15
N	3,72	3,52
Br	21,2	20,9

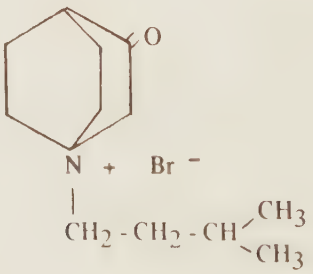
6) - Dosage protométrique :

103,20 %

C - Dérivés de la quinuclidinone - 3 :

13 - N - ISOAMYL - OXO - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{12}H_{22}ONBr$ PM = 276

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- quinuclidinone-3 4,5 g soit 0,036 mole
- bromure d'isoamyle 5,9 g soit 0,036 mole
  + un excès de 10 %

Nous utilisons l'acétone comme solvant.

Nous chauffons à reflux pendant une heure en agitant. Un précipité blanc se forme dès la première demi-heure. Nous le filtrons et nous lavons à l'acétone.

Ce produit a tendance jaunir et s'hydrater. Il est placé au dessicateur.

Poids obtenu : 2,25 g soit 0,008 mole.
F = 289°

3) - Recristallisation :

Malgré de nombreux essais, nous n'avons trouvé pour ce dérivé aucun solvant de recristallisation satisfaisant.

4) - Rendements calculés sur la quinuclidinone-3 :

- en produit brut 22,5 %

5) - Microanalyses :

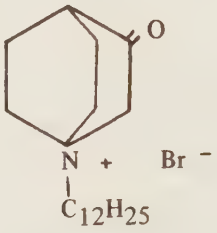
Eléments	% théorique	% trouvé
C	52,2	52,2
H	7,97	7,88
N	5,07	4,59
Br	28,9	29,5

6) - Dosage protométrique :

96,14 %

14 - N - DODECYL - OXO - 3 - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :



$C_{19}H_{36}ONBr$ PM = 374

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- quinuclidinone - 3	3,34 g soit 0,027 mole.
- bromure de dodécyle	7,20 g soit 0,027 mole.
	+ un excès de 10 %

Nous utilisons comme solvant l'acétone.

Après une heure de chauffage à reflux, nous obtenons un précipité blanc que nous filtrons et lavons à l'acétone.

Poids obtenu : 8 g soit 0,021 mole.
F = 260 °

3) - Recristallisation :

Elle se fait dans la méthyl-éthyl cétone.
Quantité de solvant utilisée : 50 ml
Poids obtenu : 5,2 g soit 0,014 mole
F = 264°

4) - Rendements calculés sur la quinuclidinone - 3 :

- en produit brut	80 %
- en produit recristallisé	52 %

5) - Microanalyses :

Eléments	%théorique	% trouvé
C	60,96	60,66
H	9,62	9,53
N	3,74	3,08
Br	21,3	21,3

6) - Dosage protométrique :

98,90 %

D - Dérivés de la quinuclidine :

15 - N - DODECYL - QUINUCLIDINIUM (BROMURE)

1) - Formule :

N^+ Br^-

$C_{12}H_{25}$

$C_{19}H_{38}NBr$ PM = 360

2) - Préparation :

Nous mettons à réagir les quantités de produits suivantes :

- quinuclidine 6 g soit 0,054 mole
- bromure de dodécyle 13,4 g soit 0,054 mole

+ un excès de 10 %

Nous utilisons le chloroforme comme solvant.

Comme aucun précipité n'est apparu après une heure de chauffage à reflux et agitation, nous évaporons le solvant à l'aide du vide.

Le sel d'ammonium quaternaire cristallise par refroidissement.

Nous reprenons par de l'éther de pétrole et nous filtrons.

Le précipité lavé à l'éther de pétrole est placé au dessicateur.

- Poids obtenu : 12,5 g soit 0,035 mole.

F = 204°

3 - Recristallisation :

Elle se fait dans la méthyl-éthyl cétone.

Quantité de solvant utilisée : 125 ml

Poids obtenu : 8 g soit 0,022 mole.

F = 205°

4 - Rendements calculés sur la quinuclidine :

- en produit brut : 65,7 %
- en produit cristallisé 42 %

5 - Microanalyses :

Eléments	% théorique	% trouvé
C	63,3	62,12
H	10,5	10,03
N	3,95	3,77
Br	22,2	24,0

6 - Dosage protométrique :

106,77 %

V - ETUDES DES STRUCTURES

SPECTRES INFRA - ROUGES

Les spectres que nous présentons dans ce travail ont été réalisés sur un appareil Beckman I.R. 8 , linéaire en nombres d'onde, en utilisant la technique de pastillage au bromure de potassium.

Pour l'interprétation des spectres, nous avons utilisé comme sources de documentation les livres de L. J. BELLAMY (8), de K. NAKANISHI (93) et de A.D. CROSS (21).

Ces spectres offrent un intérêt certain, en raison de leur simplicité qui reflète la symétrie parfaite du noyau de la quinuclidine.

D'autre part, la fonction " sel d'ammonium quaternaire " ne se traduit par aucune bande particulière.

Le nombre de pics, relativement peu important, permet une interprétation assez simple. Outre les bandes dues aux fonctions éventuelles greffées sur le noyau, seules sont visibles sur les spectres les bandes correspondant aux divers modes de vibration des liaisons (C - H) : vibrations de valence, de déformation, vibration du squelette.

A cet égard, les spectres les plus intéressants sont ceux des dérivés à longue chaîne ; ils peuvent en effet constituer, dans un catalogue de spectres, de bons exemples pour illustrer les vibrations (C - H) du type alcane, la répétition du motif (CH_2) accentuant de manière significative les bandes qui y correspondent.

Nous étudierons tout d'abord le spectre du bromolaurate de quinuclidine.

Sur les autres spectres, nous repèrerons ensuite les bandes essentielles dues à la présence supplémentaire d'une fonction en position 3 sur le noyau de la quinuclidine :

- fonction cétone
- fonction alcool
- fonction ester

A) Bromolaurate de quinuclidine (spectre n° 1)

En allant des hautes vers les basses fréquences, nous pouvons mettre en évidence les pics suivants :

- 2920 cm^{-1} et 2850 cm^{-1} : fortes absorptions correspondant respectivement aux modes de vibrations de valence anti-symétrique et symétrique des groupements CH_2 .

- vers 2960 et 2880 cm^{-1} : on note deux épaulements qui sont dûs aux vibrations du groupement méthyle terminal.

- 1465 cm^{-1} : vibrations de déformation des groupements CH_2 dans le plan (ou cisaillement) accompagnés des vibrations de déformation antisymétrique du CH_3 (1460 cm^{-1}).

- entre 1100 et 1000 cm^{-1} : présence de 2 pics qui pourraient être attribués aux vibrations du système cyclique de la quinuclidine.

N.B. Le pic situé vers 1040 cm^{-1} se retrouve sur tous les spectres.

- 720 cm^{-1} : absorption assez forte due aux vibrations de la chaîne - $(CH_2)_n$ - Cette bande correspond à un mode particulier de vibration de déformation : rotation plane des méthylènes perpendiculairement à l'axe de la chaîne " rocking " .

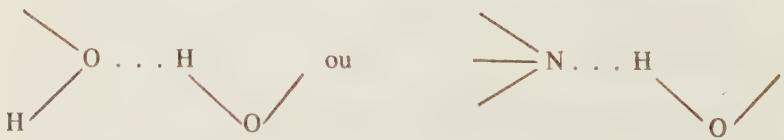
N.B. Cette bande n'apparaît que lorsque l'on a : $n \geqslant 4$; elle peut aussi être dédoublée.

B) Dérivés de la quinuclidinone (spectres n° 2 et 3)

En plus des bandes (C - H) que nous avons identifiées ci-dessus, nous voyons sur ces spectres un pic très net situé à 1740 - 1750 cm^{-1} ; ce pic peut être attribué avec certitude à la vibration de valence ν(C = O) de la fonction cétone.

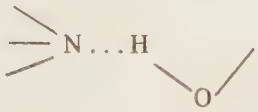
C) Dérivés du quinuclidinol (spectres n° 4, 5, 6)

Le spectre du quinuclidinol lui-même (N° 4) nous montre une absorption extrêmement importante dans la zone des vibrations de valence ν (O - H) : de 3500 à 2500 cm^{-1} ; cela prouve l'existence de très fortes liaisons hydrogène intermoléculaires, liaisons qui peuvent d'ailleurs être de 2 types :



Dans les spectres n° 5 et 6, la bande ν (OH), tout en restant très importante, se localise entre 3200 et 3300 cm^{-1}, le massif des (C - H) étant nettement séparé de cette bande.

On peut penser que la quaternisation de l'azote, en empêchant les liaisons du type :

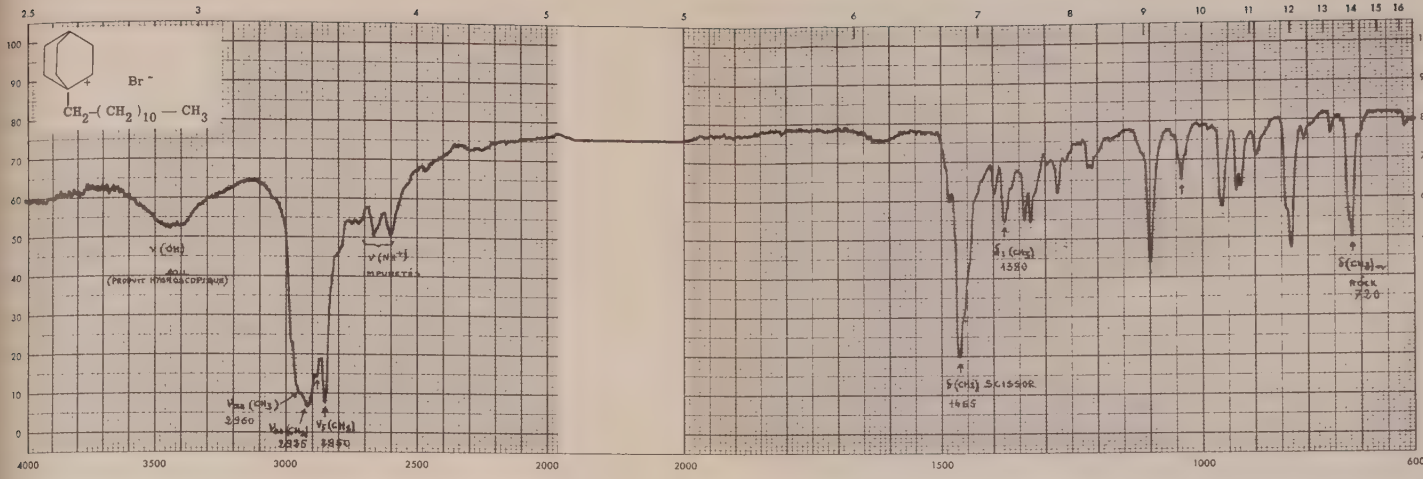


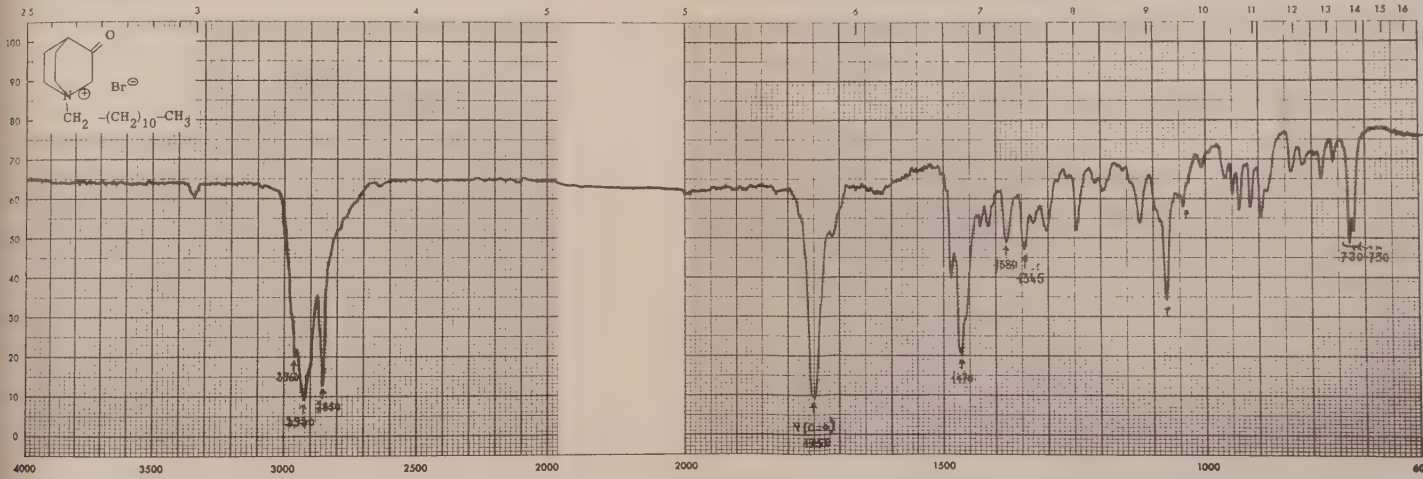
a diminué les associations moléculaires, ce qui se traduit par un rétrécissement de la bande ν (OH) de l'alcool vers les hautes fréquences.

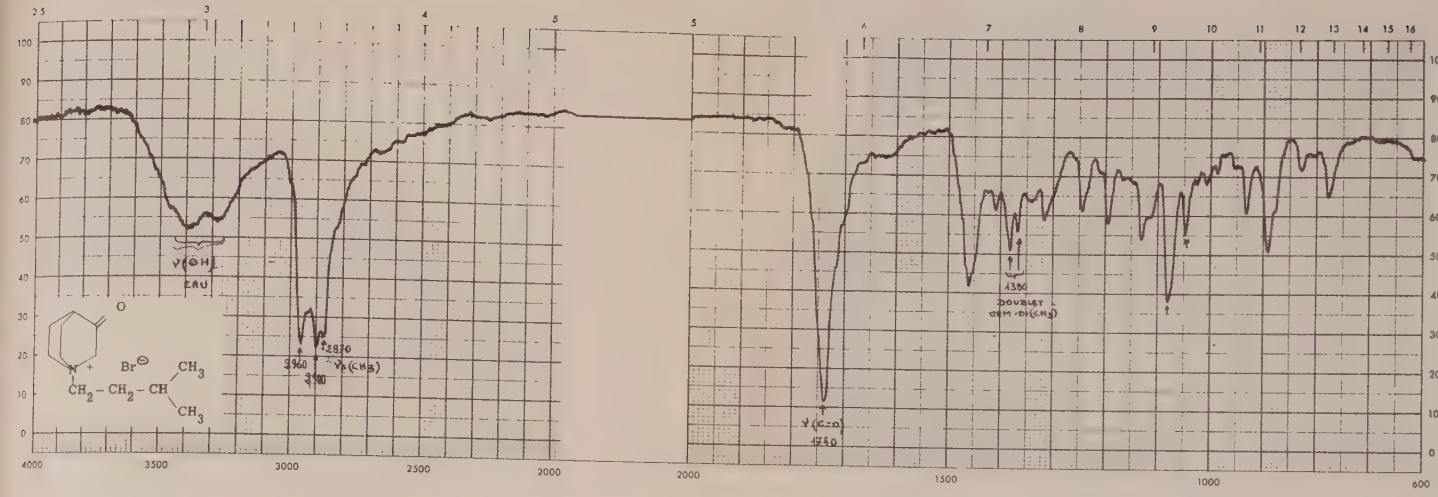
D) Dérivés de l'acéclidine (spectres n° 7 et 8)

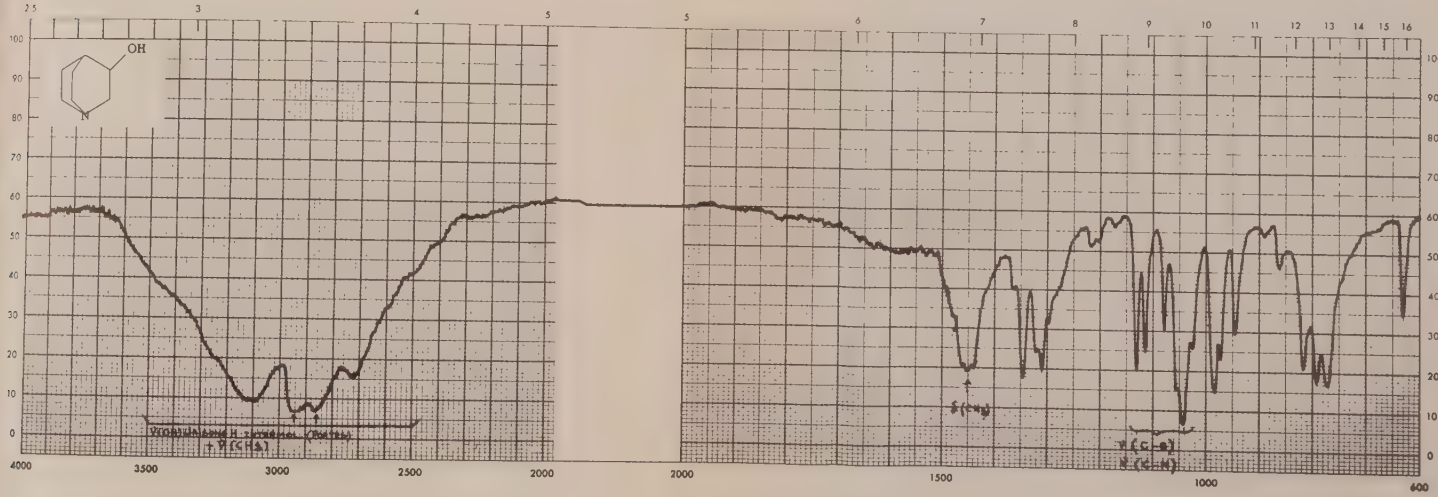
Deux bandes spécifiques permettent de confirmer la présence de la fonction ester acétique :

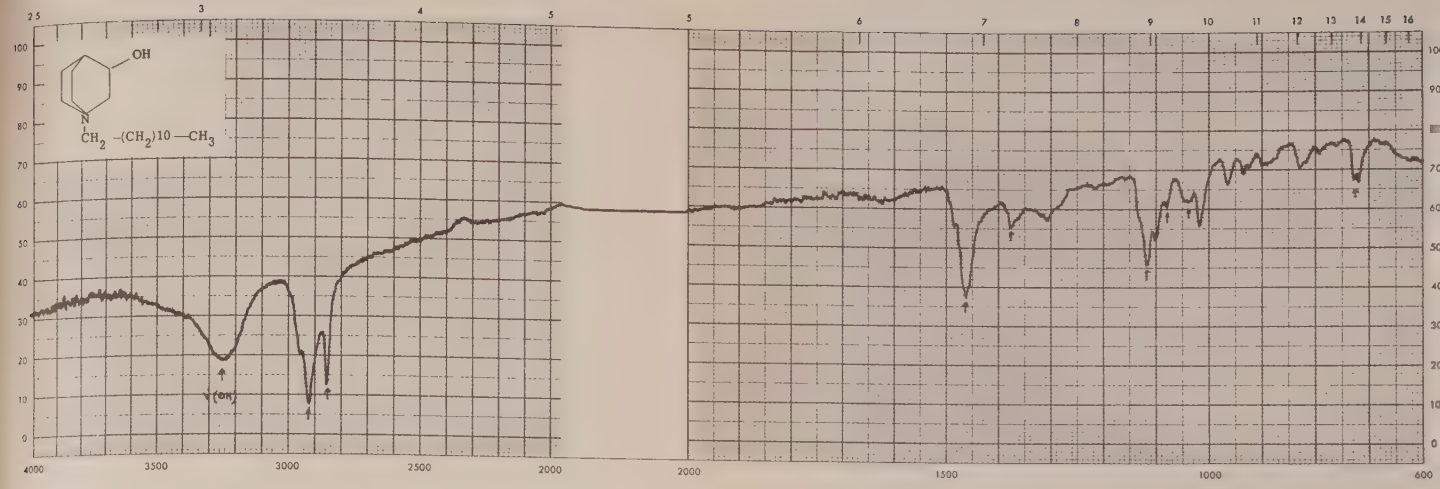
- 1735 cm^{-1} : vibration de valence ν(C = O)
- 1240 cm^{-1} : vibration de valence ν (C - O), caractéristique d'un acétate.

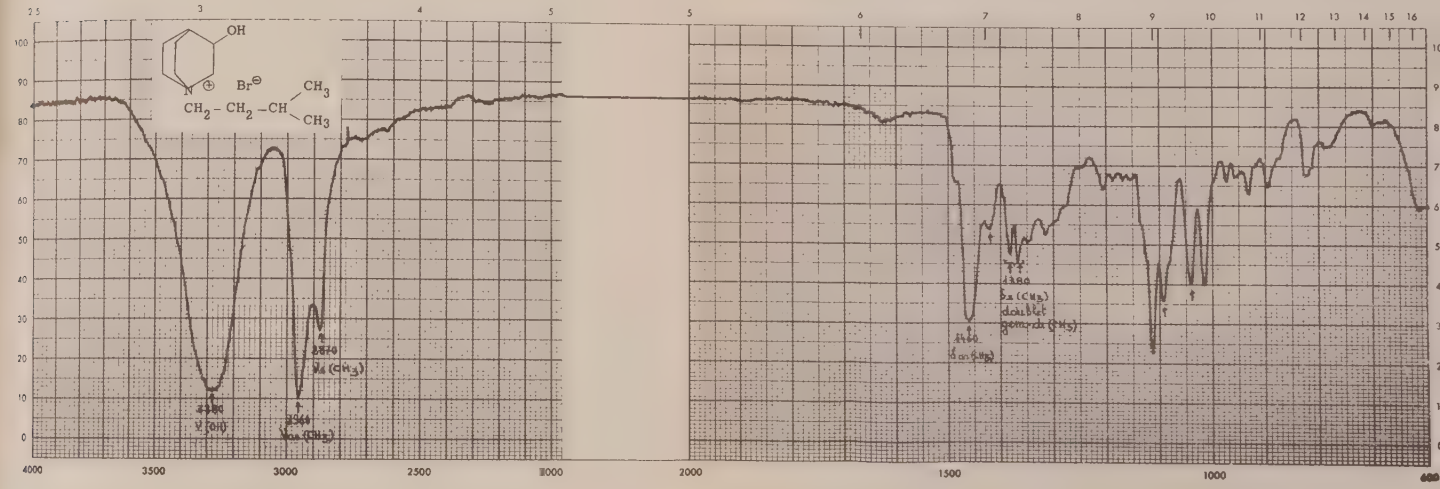

Br⁻
CH2-(CH2)10-CH3
ν (OH)
(PRODUIT HYGROSCOPIQUE)
ν (N+)
IMPURETÉS
δ (CH2) SCISSOR
1465
δ1 (CH3)
1380
ROCK
720
2960
2935
2860

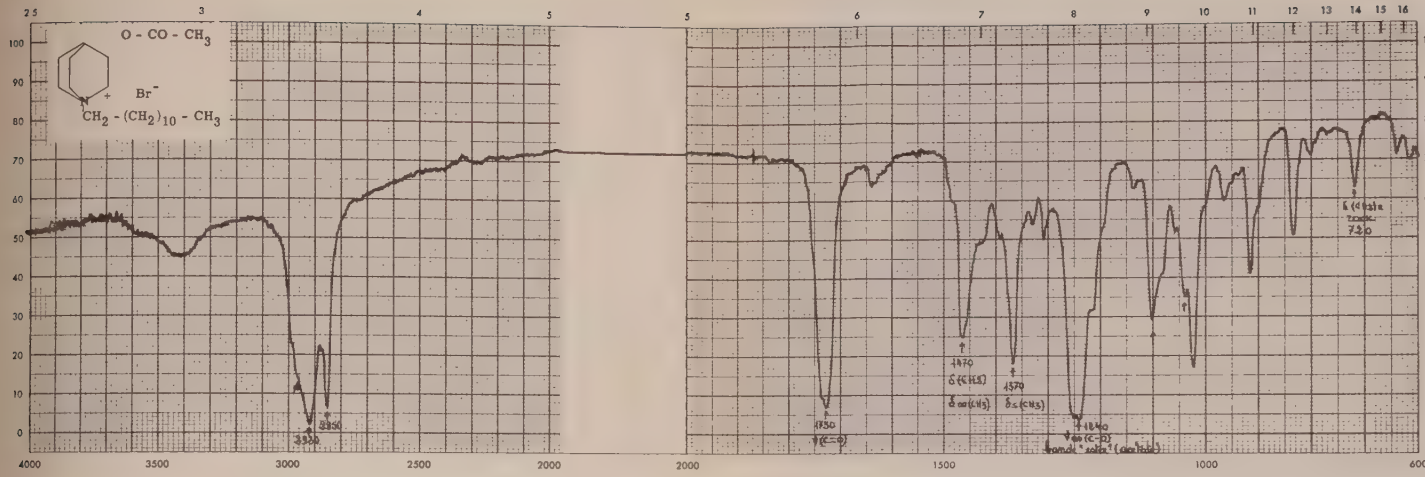

O
Br⊖
CH2 -(CH2)10-CH3
2960
2935
2860
ν (C=O)
1655
1470
1380
1345
730-750

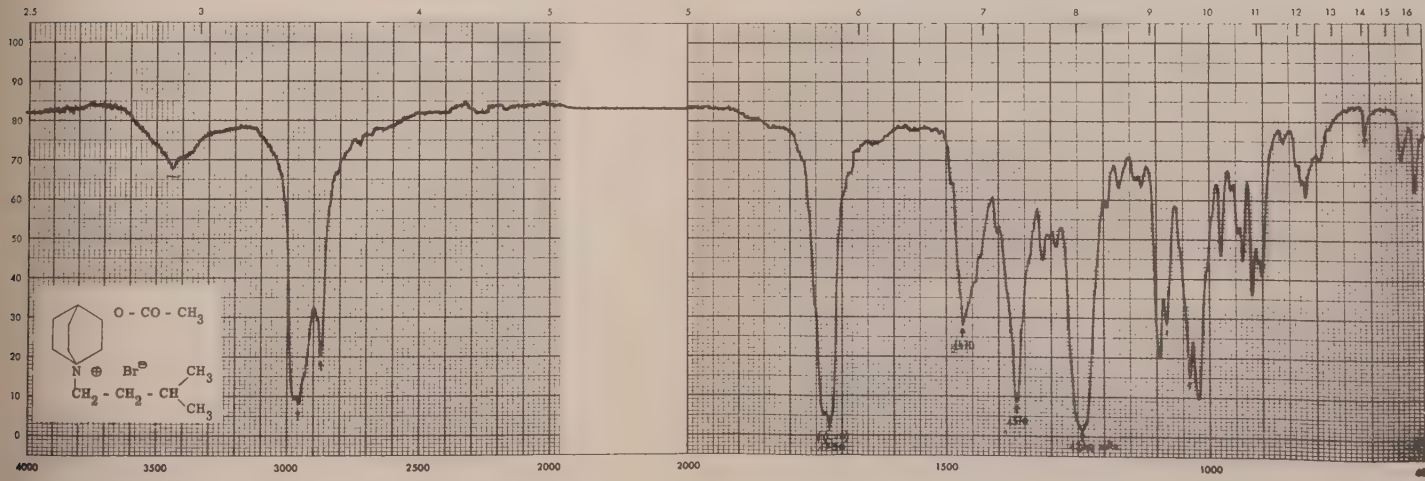

ν(OH)
EAU
3360
3300
2870
νs(CH3)
ν(C=O)
1710
1380
DOUBLET
GEM-DI(CH3)
Br⊖
CH3
CH2 – CH2 – CH
CH3


OH
N
δ(CH2)
ν(C–O)
ν(C–N)


OH
N
CH2 -(CH2)10 —CH3
2.5
3
4
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
2000
1500
1000
600


OH
N
Br⊖
CH3
CH2 - CH2 - CH
CH3
2.5
3
4
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000


O - CO - CH3
Br⁻
CH2 - (CH2)10 - CH3
3350
3320
1730
ν(C=O)
1470
δ(CH2)
1379
δs(CH3)
1240
νas(C-O)
7.20


O - CO - CH3
Br⊖
CH2 - CH2 - CH
CH3
CH3
1470
1376

ETUDES BACTERIOLOGIQUES

Nous devons à l'obligeance de Monsieur le Professeur CLUZEL les études concernant l'activité antibactérienne des produits que nous avons préparés. Nous rapportons ici les techniques et les résultats obtenus.

1) - Mise en solution des produits :

Nos dérivés étant dans l'ensemble plus solubles dans l'alcool que dans l'eau, c'est ce premier solvant que nous avons choisi. Nous avons dissout 400 milli - grammes de chaque sel d'ammonium quaternaire dans 20 millilitres d'alcool à 96°.

2) - Principe :

L'activité antibactérienne a été recherchée par la technique des dilutions sériées en milieu solide visă-vis de souches bactériennes dont la liste est indiquée ci - dessous. Nous obtenons ainsi, vis-à-vis d'une souche bactérienne donnée, la concentration minima inhibitrice pour chaque composé testé.

3) - Technique :

Préparation de la gamme du composé testé

A partir de la solution-mère dont le titre correspond à 20 000 mcg/ml on prépare une gamme en eau distillée stérile pour obtenir des solutions à:

15 000 mcg/ml	1 600 mcg/ml	800 mcg/ml
10 000 mcg/ml	1 400 mcg/ml	600 mcg/ml
5 000 mcg/ml	1 200 mcg/ml	400 mcg/ml
2 000 mcg/ml	1 000 mcg/ml	200 mcg/ml
1 800 mcg/ml		

On prépare ensuite 28 boîtes de Pétri de 100 mm de diamètre chacune. Dans les 2 premières boîtes de Pétri on mélange 1 ml de la solution à 20 000 mcg/ml de composé testé et 19 ml de gélose : Bacto - Mueller Hinton Medium (*) (Difco Manual, p. 93-94, 1953).

(*) (Beef, Infusion from	300 g	
Bacto-Casamino Acids, Technical	17, 5 g	
Starch	1,5 g	
Bacto-Agar	17 g	)

Les deux boîtes suivantes sont préparées de manière analogue avec 1 ml de la solution à 15 000 mcg/ml. On dispose ainsi de deux boîtes de Pétri titrant 1 000 mcg/ml, deux autres boîtes titrant 750 mcg/ml, etc ...

Les titres de la gamme sont donc les suivants :

1 000 mcg/ml	90 mcg/ml	40 mcg/ml
750 mcg/ml	80 mcg/ml	30 mcg/ml
500 mcg/ml	70 mcg/ml	20 mcg/ml
250 mcg/ml	60 mcg/ml	10 mcg/ml
100 mcg/ml	50 mcg/ml	

On procède de façon similaire pour les témoins avec 1 ml d'eau distillée stérile et 19 ml de gélose : Bacto - Mueller Hinton Medium.

Essais bactériostatiques :

La veille du jour de l'essai on repique en milieu nutritif les souches suivantes :

1 - Staphylococcus Oxford
2 - Streptococcus Faecalis
3 - Klebsiella Pneumoniæ
4 - Escherichia Coli
5 - Eberthella Typhosa
6 - Proteus Vulgaris
7 - Pseudomonas Aeruginosa
8 - Bacillus Subtilis

Le jour de l'essai on dilue chaque culture microbienne de manière à avoir une concentration de 10^6 bactéries/ml .

Ensuite, sur les 28 boîtes, plus les 2 boîtes témoins, on fait une strie à l'öse de 5 cm. de longueur pour chaque souche et par groupe de 2 boîtes de Pétri correspondant à une dilution donnée. Ainsi sur les boîtes de la solution on fait une strie avec la souche de staphylocoque sur l'une des boîtes à 1 000 mcg/ml, une strie sur l'une des boîtes à 750 mcg/ml, etc ...

Les deux boîtes de chaque dilution reçoivent donc toutes les deux quatre stries, chacune des huit stries correspondant à l'un des germes - tests cités ci-dessus.

On place ensuite les boîtes à l'étuve à 37 °. On note au bout de 24 heures la concentration minima inhibitrice pour chaque germe donné pour le produit étudié.

4) - Résultats :

Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-joints. La concentration minima inhibitrice pour chaque produit étudié est exprimée en microgrammes par millilitre, après incubation de 24 heures à 37°.

A l'aide de ces résultats, nous avons pu établir des relations entre les constantes de dissociation de nos dérivés, ainsi que nous l'indiquons plus loin.

Ils peuvent se résumer ainsi :

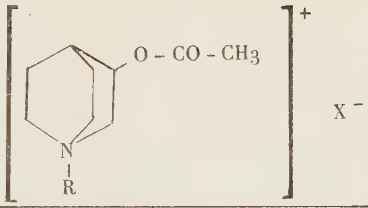
- Les composés renfermant une chaîne alkyl formée de moins de 8 atomes de carbone n'ont manifesté aucune activité à la dose de 1 000 mcg/ml ; nous les considérons donc comme dépourvus d'activité antibactérienne ou du moins sans intérêt pratique.

- Les composés renfermant une chaîne alkyl comportant des atomes de carbone en nombre égal ou supérieur à 8 se sont montrés actifs, à des concentrations parfois très faibles, sur les différentes souches.

Parmi ces produits, ceux qui ont manifesté l'activité antibactérienne la plus intense sont le bromure de N - pentadécyl - acétoxy-3 quinuclidinium (composé n° 8) et le bromure de N - hexadécyl - acétoxy-3 quinuclidinium (composé n° 9) qui inhibent Staphylococcus Oxford, Streptococcus D, Bacillus Subtilis, à la concentration de 0,4 mcg/ml, Klebsiella pneumoniæ à la concentration de 0,8 mcg/ml, Eberthella typhosa à la concentration de 1,6 mcg/ml, Proteus vulgaris aux concentrations respectives de 3,12 mcg/ml et 6,25 mcg/ml, et Pseudomonas aeruginosa aux concentrations respectives de 6,25 mcg/ml et 12,5 mcg/ml.

Ces résultats sont en accord avec ceux de ZISMANN (164), de DAVIS (24) et de BOROSIVA (9) et d'autres (1 , 80) qui ont observé que les ammonium quaternaires les plus actifs portaient une chaîne hydrocarbonée en C_{16} ou C_{18} .

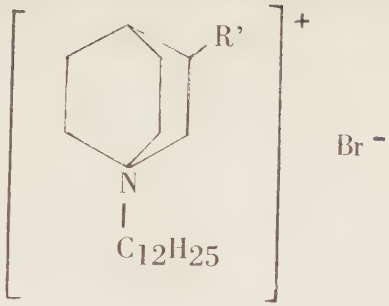
DERIVES DE L'ACECLIDINE



N°	R	X	Staphylococcus Oxford	Streptococcus D	Klebsiella Pneumoniae	Escherichia Coli	Eberthella Typhosa	Proteus Vulgaris	Pseudomonas Aeruginosa	Bacillus Subtilis
1	$-CH_3$	I	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2	$-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	Br	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
3	$-C_4H_9$	Br	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
4	$-C_2H_4-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	Br	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
5	$-C_8H_{17}$	Br	700	> 1000	300	600	500	> 1000	> 1000	> 1000
6	$-C_{10}H_{21}$	Br	100	300	25	400	300	600	900	300
7	$-C_{12}H_{25}$	Br	50	40	20	250	80	500	> 1000	50
8	$-C_{15}H_{31}$	Br	0,4	0,8	0,8	3,12	1,6	3,12	6,25	0,4
9	$-C_{16}-H_{33}$	Br	0,4	0,4	0,8	3,12	1,6	6,25	12,5	0,4

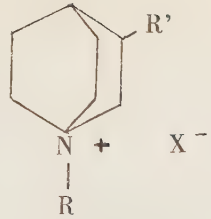
BROMODODECYLATES

de QUINUCLIDINIUM.



Nº	R'	Staphylococcus Oxford	Streptococcus D	Klebsiella Pneumoniae	Escherichia Coli	Eberthella Typhosa	Proteus Vulgaris	Pseudomonas Aeruginosa	Bacillus Subtilis
15	– H	2,5	10	5	30	20	150	150	10
14	= O	20	20	20	80	30	250	200	20
12	– OH	40	40	20	250	50	250	750	50
7	– O – CO – CH_3	50	40	20	250	80	500	> 1000	50

AUTRES DERIVES



N°	R	R'	X	Staphylococcus Oxford	Streptococcus D	Klebsiella Pneumoniœ	Escherichia Coli	Eberthella Typhosa	Proteus Vulgaris	Pseudomonas Aeruginosa	Bacillus Subtilis
10	$-CH_3$	-OH	I	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
11	$-C_2H_4-CH(CH_3)_2$	-OH	Br	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
12	$-C_2H_4-CH(CH_3)_2$	= O	Br	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Nous remarquons qu'aucun de ces produits ne présente d'activité interessante

Il n'est donc pas possible d'envisager de relations structure - activité .

RELATIONS STRUCTURE - ACTIVITE

ETUDE DE LA RELATION ENTRE LES CONSTANTES DE DISSOCIATION DES BROMURES D'ACETOXY-3 QUINUCLIDINIUM ET LEUR ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Dans l'élaboration des molécules médicamenteuses nouvelles, le chimiste reste le plus souvent guidé par la notion d'analogie structurale. Cette notion, dont l'intérêt et les limites ont été précisés récemment (62), s'est avérée extrêmement fructueuse et constitue depuis fort longtemps le seul outil vraiment valable du chercheur. Elle ne permet cependant pas de prévoir avec une probabilité satisfaisante quelle molécule, dans une même série chimique, possèdera l'activité maximale ; on peut tout au plus espérer que la meilleure activité sera obtenue avec un substituant déterminé.

Afin d'orienter la recherche médicamenteuse de manière plus rationnelle , il apparaît de plus en plus intéressant, à l'heure actuelle, de chercher à dégager des lois qui relient l'activité pharmacologique d'un médicament ou d'un groupe de médicaments à divers paramètres physico-chimiques caractéristiques de ces molécules (98).

Quelques corrélations de ce genre ont déjà été établies dans plusieurs séries chimiques, et certaines propriétés physiques ou physico-chimiques ont particulièrement retenu l'attention ; ce sont :

- l'hydrosolubilité, la liposolubilité, le coefficient de partage.
- le pouvoir tensioactif des solutions.
- la constante de dissociation et le pH des solutions
- les propriétés électroniques des molécules.

Si les tentatives pour élaborer entièrement des médicaments sur ces bases rationnelles n'ont pas encore été couronnées d'un succès total, il n'en reste pas moins que les recherches fondamentales sur les propriétés physiques des molécules douées d'activité pharmacologique présentent un intérêt considérable parce qu'elles contribuent à une meilleure connaissance du mécanisme d'action des médicaments à l'échelle moléculaire.

C'est dans cet esprit que nous avons voulu rechercher l'existence d'une relation entre l'activité antibactérienne de nos molécules et l'une de leurs propriétés physico-chimiques.

HURNI (50) et BUTTIAUX (13) ayant écarté toute relation entre l'effet antibactérien et la tension superficielle dans une série de sels d'ammonium quaternaire, nous avons pensé obtenir plus de succès en faisant appel à la constante de dissociation.

Nous avons choisi pour cette étude une série de 6 bromures d'ammo - nium quaternaire dérivés de l'acétoxy-3- quinuclidine :

- N (n)-butyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure).
- N - octyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure).
- N - décyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)
- N - dodécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)
- N - pentadécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)
- N - hexadécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)

Détermination des constantes de dissociation :

Nous avons déterminé les constantes de dissociation K_c de nos produits par une méthode conductimétrique.

Avant de décrire cette méthode et d'exposer les résultats obtenus, nous ferons quelques brefs rappels théoriques sur la conductivité des électrolytes.

Rappels théoriques :

En général, les solvants purs sont mauvais conducteurs de l'électricité : ils deviennent conducteurs quand on y dissout des électrolytes. Cette conductibilité est due aux ions qui se déplacent vers les électrodes.

Si, dans une solution d'électrolyte, plongent deux électrodes reliées à une source d'électricité, on peut mesurer la résistance R de la colonne liquide com - prise entre elles.

Comme pour les conducteurs métalliques, cette résistance obéit à la loi :

$$R = \rho \frac{1}{s}$$

ρ étant la résistivité ; $\frac{1}{s}$ la constante de la cellule.

On peut définir :

$C = \frac{1}{R}$ conductance ou conductibilité

(Ω^{-1})

$\chi = \frac{1}{\rho}$ conductivité ou conductibilité spécifique

(Ω^{-1} cm^{-1})

$\Lambda = \frac{1\,000\,\chi}{c}$ conductibilité équivalente

(Ω^{-1} $cm^2 . eq^{-1}$)

où c est la concentration en équivalent - grammes par litre.

Lorsque la concentration diminue, la conductibilité équivalente Λ augmente et tend vers une valeur Λ_o obtenue à dilution infinie.

Pour les électrolytes forts en solution diluée ($c < 0{,}01$), l'équation d'Onsager donne les variations de Λ en fonction de la racine carrée de la concentration :

$$\Lambda = \Lambda_o - \alpha \Lambda_o + \beta \sqrt{c}$$

(α et β sont des coefficients qui dépendent du solvant, de la température et de la nature de l'électrolyte).

D'après cette équation, on doit obtenir un graphique parfaitement linéaire lorsqu'on porte la valeur de Λ en fonction de $\sqrt{c}$.

Or de nombreux électrolytes en solution aqueuse diluée ne donnent pas un graphique linéaire : pour ces électrolytes, appelés " électrolytes faibles " la valeur de la conductivité équivalente augmente rapidement lorsque $\sqrt{c}$ tend vers zéro, et la courbe n'atteint pas l'axe des conductivités.

Un électrolyte faible linéaire en solution aqueuse est dissocié suivant l'équilibre :

$$A\,B \rightleftharpoons A^- + B^+$$

Le degré de dissociation α est égal au rapport du nombre de molécules dissociées, au nombre total de molécules dissoutes dans un certain volume.

Cette dissociation augmente avec la dilution, et serait totale à dilution infinie ($\alpha = 1$).

La loi dite de dilution d'Ostwald, appliquée à un électrolyte de ce type peut se formuler de la manière suivante :

$$K_c = \frac{\alpha^2 c}{(1 - \alpha)}$$

où α est le degré de dissociation , c la concentration et K_c la constante de dissociation " classique " .

Selon la théorie de la dissociation d'Arrhénius, le degré de dissociation est donné par le rapport de la conductivité équivalente à la conductivité équivalente à dilution infinie :

$$\alpha = \frac{\Lambda}{\Lambda_o}$$

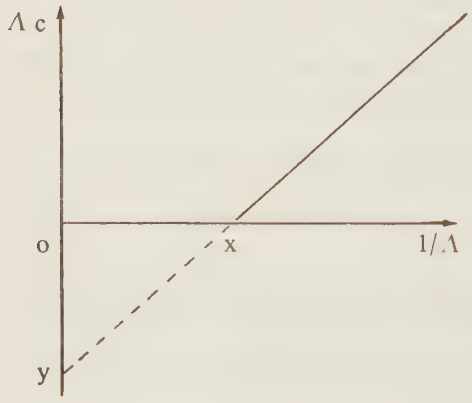
En remplaçant par α cette valeur dans l'expression de la constante de dissociation, on obtient :

$$K_c = \frac{\Lambda^2 c}{\Lambda_o (\Lambda_o - \Lambda)}$$

D ' où

$$\Lambda_c = K_c \left(\frac{\Lambda^2_o}{\Lambda} - \Lambda_o \right)$$

Un graphique de la variation de Λ c en fonction de $1 / \Lambda$ doit donc donner une ligne droite, comme sur la figure suivante :



- Pour $c = o$, $OX = \frac{1}{\Lambda_o}$, c'est - à - dire : $\Lambda_o = \frac{1}{OX}$

- Pour $\frac{1}{\Lambda} = o$, $OY = -K_C \Lambda_o$

Donc : $(OX)(OY) = -K_C$

Au moyen de cette équation, on peut donc calculer aisément la valeur de la constante de dissociation K_C .

Mode opératoire .

Nous avons effectué nos mesures de conductivité avec un conductoscope METROHM de type E 365 B . La conductivité variant fortement en fonction de la température, il est nécessaire de placer la cellule de conductivité dans un bain - marie thermostaté .

Par dilution avec de l'eau de conductivité, nous préparons des solutions de sels de quinuclidinium à différentes concentrations : (de l'ordre de 10^{-3} M) .

Nous mesurons la conductivité de chacune des dilutions, en opérant selon la technique suivante :

- Après avoir lavé la cellule avec de l'eau de conductivité, nous la rinçons 3 fois avec la solution de sel d'ammonium quaternaire.

- Nous versons ensuite dans la cellule de conductivité, un volume suffisant de solution de façon que les électrodes soient immergées au- moins 1 cm au-dessous de la surface du liquide.

- Nous lisons la conductance correspondante sur la graduation de l'appareil.

En multipliant cette valeur par la constante de cuve, nous obtenons la conductivité.

En appliquant la formule : $\Lambda = \frac{1\,000\ \chi}{c}$, nous calculons la conductibilité équivalente.

Résultats expérimentaux :

1) - Etude préliminaire :

A l'aide des mesures de conductivité, nous avons tout d'abord cherché à savoir dans quelle catégorie d'électrolytes pouvaient se ranger nos sels d'acétoxy -3 quinuclidinium .

Dans ce but, nous avons porté sur un graphique les variations de Λ en fonction de la racine carrée de la concentration.

Nous avons utilisé pour cette expérience l'un des 6 dérivés choisis : le bromure de N - dodécyl acétoxy - 3 quinuclidinium.

Nous avons préparé une série de solutions de concentrations :

5.10^{-3}M; 2,5 . 10^{-3} M ; 1,25 . 10^{-3} M ; 0,625 . 10^{-3} M ; 0,3125 . 10^{-3} M ; 0,1563 . 10^{-3} M ; 0,078 . 10^{-3} M.

Les mesures ont été effectuées dans une cellule de conductivité de constante 0,91 cm^{-1} .

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

c (moles/1)	$\sqrt{c}$	$\frac{1}{R}$ (Ω^{-1}	χ (Ω^{-1} -cm1)	$\Lambda(\Omega^{-1} cm^2 éq^{-1})$
$5 . 10^{-3}$	$7,07 . 10^{-2}$	$508 . 10^{-6}$	$462 . 10^{-6}$	92,3
$2,5 . 10^{-3}$	$5,00 . 10^{-2}$	$256 . 10^{-6}$	$232 . 10^{-6}$	92,7
$1,25 . 10^{-3}$	$3,50 . 10^{-2}$	$137 . 10^{-6}$	$124 . 10^{-6}$	98,8
$0,625 . 10^{-3}$	$2,50 . 10^{-2}$	$70 . 10^{-6}$	$63 . 10^{-6}$	100
$0,312 . 10^{-3}$	$1,75 . 10^{-2}$	$38 . 10^{-6}$	$34 . 10^{-6}$	108
$0,156 . 10^{-3}$	$1,25 . 10^{-2}$	$22 . 10^{-6}$	$19 . 10^{-6}$	121
$0,078 . 10^{-3}$	$0,88 . 10^{-2}$	$13 . 10^{-6}$	$11 . 10^{-6}$	141

Un simple examen du graphique n° 1 nous montre sans ambiguité qu'il s'agit d'un électrolyte faible, puisque la courbe obtenue n'est pas linéaire et ne peut couper l'axe des conductivités.

2) - Détermination des constantes de dissociation :

Nous avons préparé pour chacun des 6 dérivés étudiés, des solutions de concentrations : 0,35 . 10^{-3} M ; 0,30 . 10^{-3} M ; 0,25 . 10^{-3} M et 0,20 . 10^{-3}M .

La cellule de conductivité utilisée pour les mesures avait une constante de 0,67 cm^{-1} .

Nous donnons à titre d'exemple les résultats obtenus avec le bromure de N - dodécyl acétoxy - 3 quinuclidinium :

c (moles/l)	$\frac{1}{R}$ (Ω^{-1})	χ ($\Omega^{-1}cm^{-1}$)	Λ ($\Omega^{-1}cm^2E_q^{-1}$)	Λ c	$1/\Lambda$
$0,35 . 10^{-3}$	$63 . 10^{-6}$	$36,7 . 10^{-6}$	104,7	$36,7 . 10^{-3}$	$95,5 . 10^{-4}$
$0,30 . 10^{-3}$	$56 . 10^{-6}$	$31,9 . 10^{-6}$	106,5	$31,9 . 10^{-3}$	$93,8 . 10^{-4}$
$0,25 . 10^{-3}$	$48 . 10^{-6}$	$26,6 . 10^{-6}$	106,4	$26,6 . 10^{-3}$	$93,9 . 10^{-4}$
$0,20 . 10^{-3}$	$42 . 10^{-6}$	$22,6 . 10^{-6}$	112,9	$22,6 . 10^{-3}$	$88,6 . 10^{-4}$

Le graphique n° 2 donne les variations de Λ c en fonction de $1/\Lambda$.

Nous obtenons une droite qui coupe les axes des coordonnées en X et en Y ; nous mesurons :

$OX = 71 . 10^{-4}$

$OY = -98 . 10^{-3}$

Nous calculons la constante de dissociation d'après l'équation :

$(OX)(OY) = -K_c$

d'où : $K_c \simeq 70 . 10^{-5}$

Nous avons employé la même méthode graphique pour le calcul des constantes de dissociation de nos 6 dérivés.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Nom du composé	Longueur de la chaîne alkyle	K_c
N (n) - butyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	C_4H_9	$24 . 10^{-5}$
N - octyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	C_8H_{17}	$34 . 10^{-5}$
N - décyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	$C_{10}H_{21}$	$41 . 10^{-5}$
N - dodécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	$C_{12}H_{25}$	$70 . 10^{-5}$
N - pentadécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	$C_{15}H_{31}$	$109 . 10^{-5}$
N - hexadécyl acétoxy - 3 quinuclidinium (bromure)	$C_{16}H_{33}$	$150 . 10^{-5}$

N. B. - La dernière valeur de K_c n'a pu être obtenue avec plus de précision, en raison de la forte pente de la courbe.

3) - Relation entre constante de dissociation et activité antibactérienne (103);

Nous avons fait figurer nos résultats dans le graphique n° 3 :

Nous portons en abcisse les valeurs de la constante de dissociation K_c, et en ordonnées les activités antibactériennes exprimées par $\text{Log}\frac{1}{c}$, c étant la concentration minima inhibitrice en micromoles par ml vis-à-vis des huit souches étudiées.

Nous obtenons ainsi pour chaque souche une courbe d'activité en fonction des constantes de dissociation .

Pour plus de clarté, nous n'avons pas représenté sur la figure les parties inférieures de chaque courbe qui sont du reste sans intérêt dans notre démonstration .

Nous n'avons pas tracé non plus la courbe correspondant à la souche de Pseudomonas Aeruginosa , le bromolaurate d'acétoxy - 3 quinuclidine ayant donné avec cette souche une réponse aberrante.

Il est assez remarquable de constater que ces courbes, dans leur ensemble, affectent une allure identique et polyphasique . Elles comportent deux paliers , le premier correspondant à la dissociation des sels quaternaires en C_{10} - C_{12} , le second correspondant à la dissociation des sels quaternaires en C_{15} - C_{16} .

Avant chacun de ces deux paliers, se situent deux zones dans lesquelles l'activité antibactérienne croît rapidement avec la constante de dissociation et par suite avec le nombre d'atomes de carbone

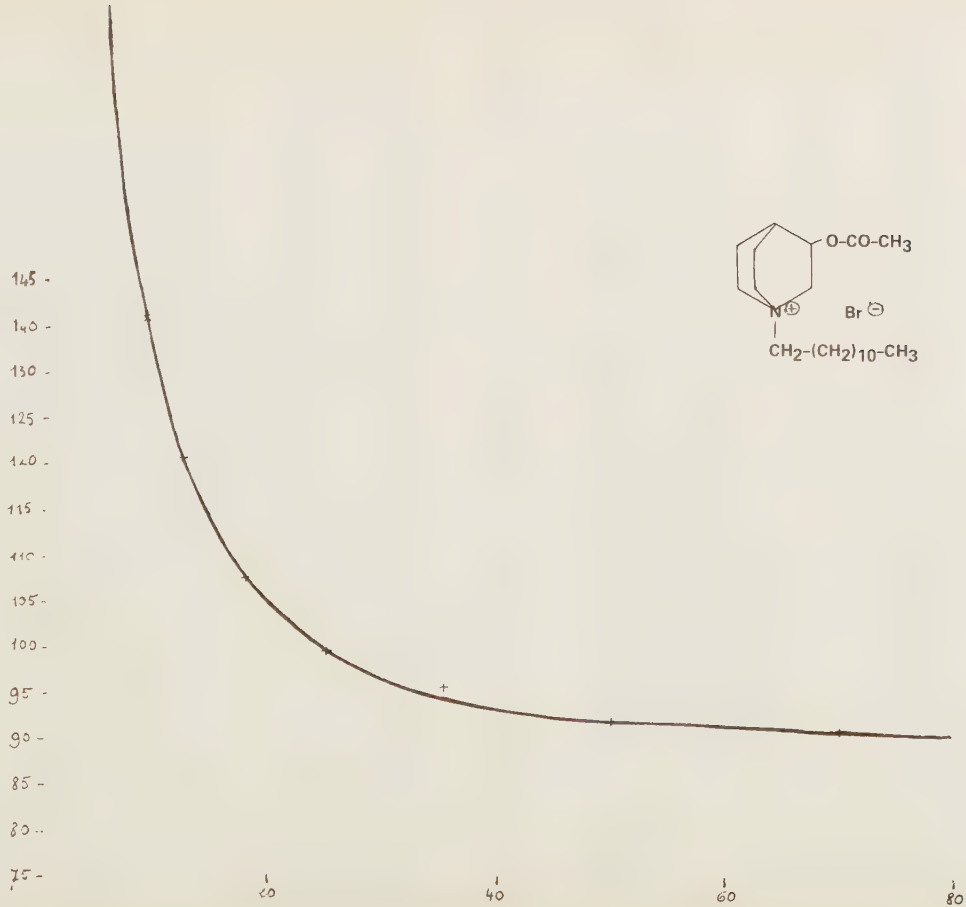
En d'autres termes, les sels les plus actifs sont ceux pour lesquels la constante de dissociation est la plus grande et cette relation se vérifie pour six souches sur sept.

4) - Effets de la substitution en 3 :

Le petit nombre de composé étudiés, ainsi que leur structure, nous a fait écarter la recherche de relation entre l'activité antibactérienne et les effets électroniques des substituants. Nous nous bornerons donc à remarquer que l'activité antibactérienne de ces composés s'établit dans l'ensemble dans l'ordre suivant :

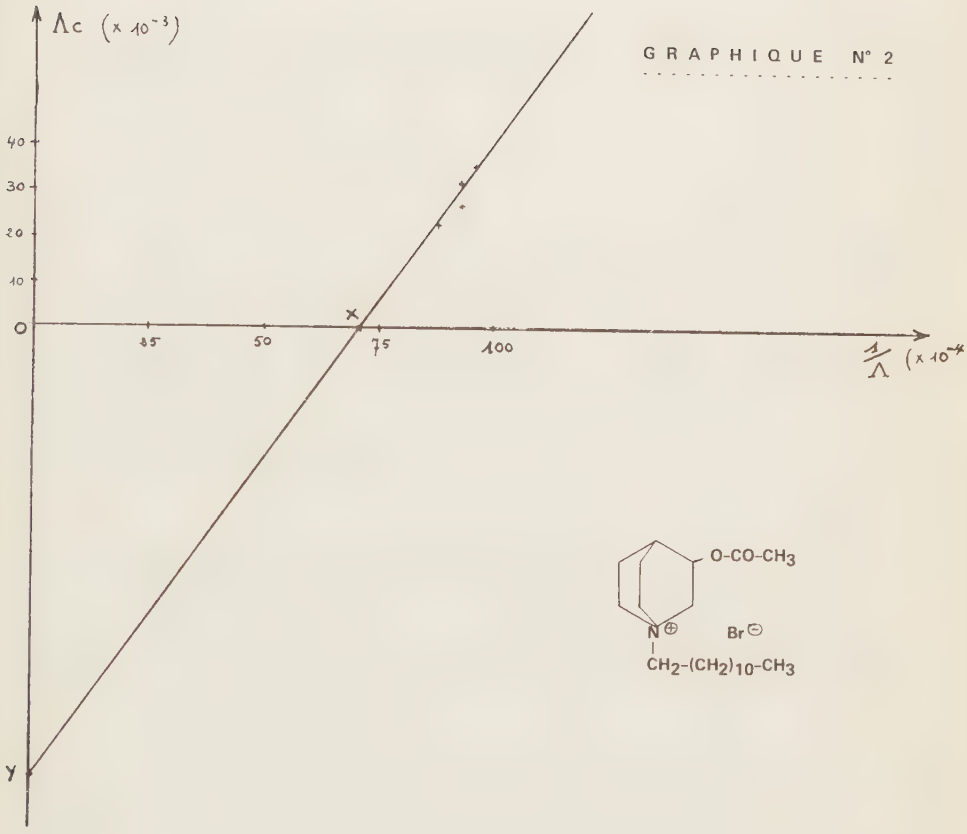
$$H > C = O > OH > O - CO - CH_3$$

Toutes les substitutions envisagées en position 3 diminuent parfois considérablement comme pour Staphylococcus Oxford , l'activité antibactérienne.

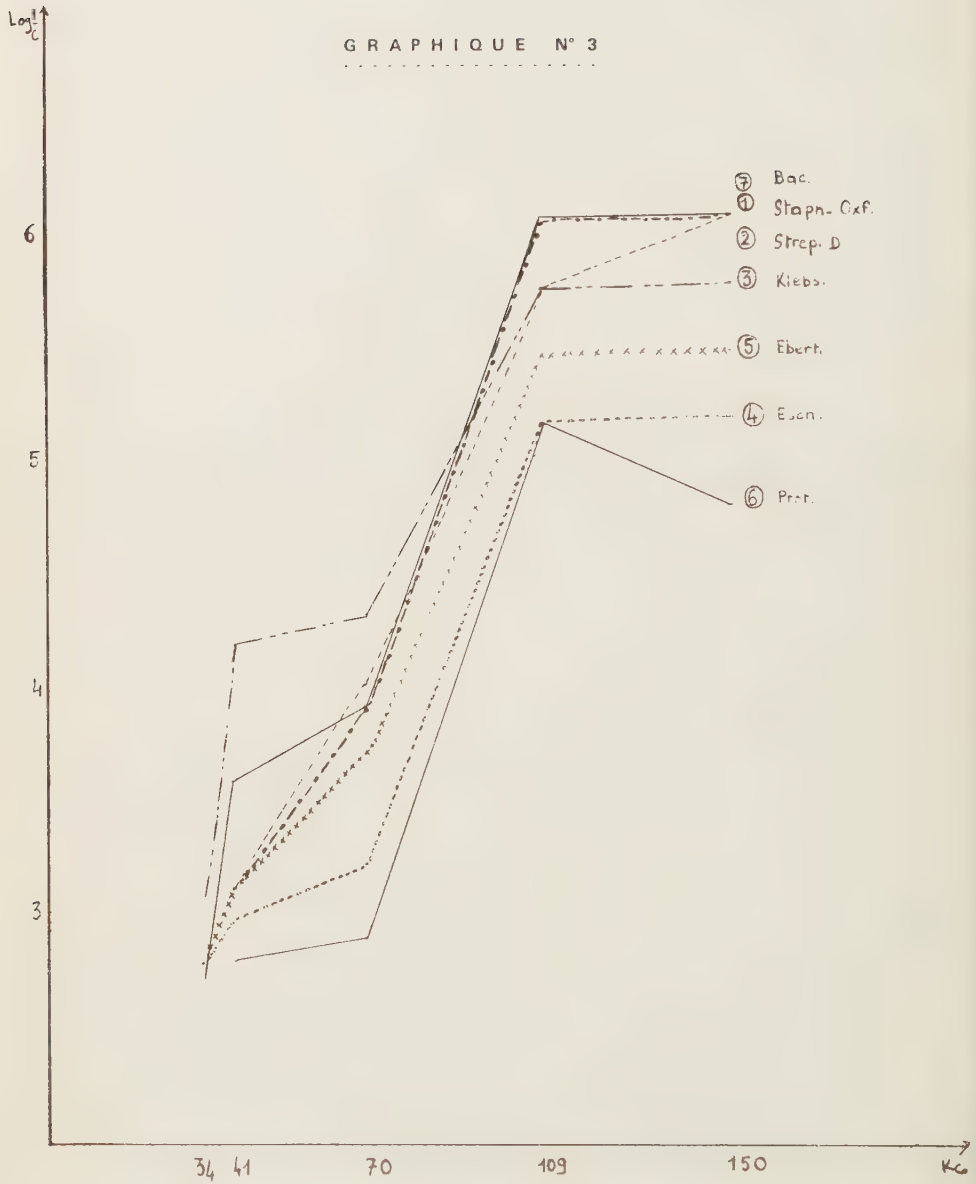


GRAPHIQUE N° 1

GRAPHIQUE N° 2



GRAPHIQUE N° 3



CONCLUSIONS

Nos travaux expérimentaux nous ont permis d'atteindre plusieurs résultats positifs. D'abord, dans le domaine chimique, la discussion des procédés de quaternisation nous a permis de mettre en oeuvre des modes opératoires efficaces et d'obtenir avec de bons rendements 15 sels de quinuclidinium . Malgré quelques imperfections au stade de la recristallisation, ces sels quaternaires, dont la plupart ne semblent pas décrits dans la littérature, sont parfaitement purs comme l'attestent les microanalyses et la spectrographie infra-rouge .

Les tests bactériologiques pratiqués ont montré que les sels quaternaires porteurs d'une chaîne hydrocarbonée assez longue possédaient une activité antibactérienne non négligeable et même dans certains cas, considérable, vis - à - vis de huit souches bactériennes. Nous retrouvons ainsi dans la série des sels de quinuclidinium des propriétés bien connues et utilisées pour certains ammoniums quaternaires dérivés d'arylalkylamines et pour certains sels de pyridinium.

La comparaison de cette activité antibactérienne avec la structure chimique permet de faire d'intéressantes remarques dans deux séries de dérivés. Les sels de dodécylquinuclidinium voient leur activité influencée par la présence et la nature d'un substituant en 3 . Les sels quaternaires de l'acéclidine sont d'autant plus actifs que la chaîne hydrocarbonée fixée à l'azote est plus longue ; leurs constantes de dissociation mesurées à partir de la résistivité de solutions aqueuses augmentent également avec la longueur de la chaîne hydrocarbonée. Cependant, malgré nos efforts pour rechercher une représentation graphique des rapports entre activité antibactérienne et constante de dissociation, nous n'avons pu trouver de relation mathématique simple. L'activité augmente, certes, avec la dissociation, mais les courbes obtenues ont une allure polyphasique. D'autres recherches et d'autres calculs seraient nécessaires pour formuler une opinion quant à la valeur de telles corrélations. Notre but a été plus modeste et il doit être considéré comme une simple tentative dans une voie encore mal tracée mais qui apparaît déjà comme une orientation probable de la pharmacologie de demain.

Vu, Clermont-Ferrand, le 11 décembre 1968

Clermont-Ferrand, le 11 décembre 1968

Le Président du Jury

P. TRONCHE

Vu et Permis d'Imprimer

N Ph 10 / 68

Clermont-Ferrand, le 12 décembre 1968

Le Doyen de la Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

1 - Anonyme - Federal register - fev. 1966, 31, p. 2561.

2 - ARORA R.B., DANDIYA P.C. - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1956, 118, p. 230-238.

3 - BACHRACH W.H. - J. Lab. Clin. Med., 1956, 48, p. 603-606.

4 - BASTIDE P., TRONCHE P., ROUHER F. - Arzneim. Forsch., 1968, 18 (3), p. 322-324.

5 - BEINFEST F., ADAMS Ph., JULIAND B., MARSHIK J.F. - US 3, 265, 703, (Cl. 260-297.7) Août 1966 - Appl. - May 1963 et Juillet 1964.

6 - BIEL J.H., DRUKKER - US 2, 834, 779, May 13, 1958.

7 - BELL C., GERSHON S. - Med. Exptl., 1964, 10 (1), p. 15-21.

8 - BELLAMY L.J. - The infrared spectra of complex molecules, Methuen and Cie. Ltd., London, 1964.

9 - BOROSIVA N.N., LIMANOV V.E., STARKOV A.V. - Zh. Prikl. Khim., 1967, 40 (12), p. 2838-2840.

10 - BRENNENSEIN P., GROB C.A., JACKSON R.A., OHTA N. - Helv. Chim. Acta, 1965, 48 (1) 146-156.

11 - BRUESCH P. - Spectrochim. Acta., 1966, 22 (5) 861-875.

12 - BRUESCH P., GUENTHARD H.S.H. - Spectrochim. Acta., 1967, 22 (5), 877-887.

13 - BUTTIAUX - Ind. Chimique, 1951, 38, p. 97-102.

14 - CARSTENSEN J.T., VANCE J.J., ZBINDEN G. - US, 3, 127, 474 (Cl. 167-55) Appl. 1961.

15 - CHATTEN L.G. - Pharmaceutical Chem., 1966, 1, Marcel Dekker Inc. New York.

16 - CIBA Ltd. - 1957, 771, 435, Apr. 3.

17 - CLEMO G.R., POPLI S.P. - J. Chem. Soc. 1951, p. 1406-1409.

18 - CLEMO G.R., HOGGARTH M. - J. Chem, Soc., 1954, p. 95-99.

19 - COLLINS L.L., PAPACOSTAS C.A., ELKIN S. - J. Pharm. Sci., 1967, 56 (12), p. 1668-70.

20 - CRAM D.J. et HAMMOND G.S. - Chimie Organique, les Presses de l'Université Laval, Québec, 1963, p. 198.

21 - CROSS A.D. - Introduction à la Spectroscopie infrarouge, Azoulay, Ed., Paris, 1967.

22 - DAHLBOM R., KARLEN Bo., NILSSON L. - Acta Pharm. Suecica, 1967, 4 (3), p. 211-216.

23 - DARMON I., BROT C. - Mol. Crystals, 1966, 1 (3), p. 417-427.

24 - DAVIS J.G., RESUGAN J.C.L. - Intern. Cong. Microbiol. Abstrs. of Papers - Ve Congrès Rio de Janeiro, 1950, 46.

25 - DEGRAW J.I., KENNEDY J.G. - J. Heterocyclic Chem., 1966, 3 (1), 90-91.

26 - DUFFIN G.F. - In Advances in Heterocyclic Chemistry, 1964, 3, edited by A.R. KATRITZKY - Academic Press New-York and London.

27 - ERNEST I. - Collection Czech. Chem. Communs, 1950, 15, p. 486-490.

28 - ERNEST I. - Collection Czech. Chem. Communs, 1950, 15, p. 322-334.

29 - EVSTIGENEEVA R.P., CHEN C.B., PROEBRAZHESKII - Zhur, Obschei Khim., 1960, 30, p. 473-476.

30 - FUKAMAUCHI H., SEKIGUCHI M. - J. Pharm. Soc. Japan, 1956, 76, p. 1170-1172.

31 - GABEL N.W., ABOOD L., J. Med. Chem., 8 (5), p. 616-619.

32 - GASSMAN P.G., FOX B.L. - J. Org. Chem., 1967, 32 (2), p. 480-482.

33 - GEISSMAN T.A. - Principes de Chimie Organique - Dunod - Paris, 1965, p. 687.

34 - GERCHIKOV L.N., MASHKOVSKII M.K. - Farmakol i Toksikol; 1966, 29 (1), p. 31-39.

35 - GRENIER G., PACHECO H. - Chim. Therap., 1966 (7), p. 408-414.

36 - GROB C.A. - Swiss, 1958, 328, 904 (Cl. 116 h).

37 - GROB C.A., RENK E. - Helv. Chim. Acta, 1954, 37, p. 1672-1680.

38 - GROB C.A., RENK E., KAISER A. - Chemistry and Industry, 1955, p. 1222-1223.

39 - GROB C.A. - Swiss, 352, 675 (C112 p), April 28, 1961, appl, sept. 20, 1956.

40 - GROB C.A. (to Ciba Pharmaceutical products. Inc.) US, 2, 917, 515, Dec. 15, 1959.

41 - GROB C.A., KAISER A., RENK E. - Helv. Chim. Acta, 1957, 40, p. 2170-2185.

42 - GROB C.A., KAISER A., RENK E. - Chem. and Ind. (London) 1957, p. 598-599.

43 - HANIN I., JENDEN D.J. - Experientia, 1966, 22 (8), p. 537-539.

44 - HANSEN B., FLORMARK A.- Acta Chem, Scand. 1963, 17 (5), p. 1481-1482.

45 - HARPER NJ, BECKETT A.H., BALON A. D.J. - J. Chem. Soc. 1960, p. 2704-2711.

46 - HEILBRON - Dictionary of organic compounds - Eire and Spottishwood Publishers Ltd. E et FN Ltd.

47 - HELMY R. - Farmakol. i, Toksikol, 1965, 28, p. 279-282.

48 - HOFFMANN G., WETZEL H.P. - Med, Welt. 1965, 31, p. 1743-1747.

49 - HUISGEN R., KOLBECK W. - Tetrahedron Letters - 1965 (12), p. 783-787.

50 - HURNI H. - Schweiz Z. Pathol., 1954, 17, p. 194.

51 - JENEY E., ZSOLNAI T. - Zentr. Bakteriol. Parasitenk, Abtr. I. Orig., 1956, 167, p. 55-64.

52 - JUDD C.I. - US, 3, 185, 692 (Cl. 260 268) Mai 1965, Appl. Janv. 1961 et juin 1962.

53 - JUDD C.I. (to Colgate Palmolive Co) US, 3, 317, 547 (Cl. 260. 294. 7) May 2, 1967, Appl. June 1965.

54 - KELLETT J.C. Jr., CLARK-DOGGETT W. - J. Pharm. Sci. 1966, 55 (4), p. 414-417.

55 - KELLETT J.C. Jr., HITE Ch. W., J. Pharm. Sci. 1965, 54 (6), p. 883-887.

56 - KONENDANTOVA M.V., KUZINA N.V. - Farmakol. i. Toksikol, 1966, 29 (1) p. 3-8.

57 - KONINKLIJKE NV - Neth. Appl., 1966, 5, 513, 732 (Cl. C. 07. c).

58 - KUZINA N.V. - Farmakol. i. Toksikol. 1965, 28 (6), p. 649-659.

59 - KUZNETSOV V.I., VOLKOVA N.S. - Khim. Farm. Zh. 1967, 1 (6), p. 41.

60 - Laboratoires Français de Chimiothérapie - Brit. 654, 495, June 20 - 1951.

61 - LAC B. - Thèse pour le Doctorat en Pharmacie (diplôme d'Université, 1968).

62 - LESPAGNOL A. et Ch. (Chimie Thérapeutique, 1966, n° 3, p. 190-201 et n° 4, p. 249-260, n° 5, 6, p. 359-372.

63 - LEBEAU P. et JANOT M.M. - Traité de Pharmacie Chimique, Masson Ed. Paris, 1956, p. 2999-3088.

64 - LIEBERMANN S.S. - Farmakol. i. Toksikol., 1956, 19, (6), p. 10-17.

65 - LIEBERMANN H., ELKIN S. - J. Pharm. Sci. 1968, 57 (4), p. 684-688.

66 - LOFFLER K., STITZEL F. - Ber. 42, 124, 1909.

67 - LUKES R., FERLES M. - Chem. Listy. 1953, 47, p. 689-696.

68 - LUKES R., GALIK V. - Chem. Listy, 1953, 47 p. 858-862.

69 - LUKES R., PALECEK J. - Collection Czech. Chem. Commun, 1964, 29 (7), 1582-1590.

70 - LUKES R., STROUF O., FERLES M. - Chem. Listy, 1956, 50, p. 1624-1629.

71 - MASHKOVSKII M.D. - Proc. intern. Pharmacol. Meeting Ist. Stokholm 1961, 7, 359-366. pub. 1963.

72 - MASHKOVSKII M.D., ZAITSEVA K.A. - Farmakol i Toksikol. - 1967 - 30 (1), p. 36-41.

73 - MASHKOVSKII M.D. - Khim Farm. 1967, 1 (3), p. 3-8.

74 - MASHKOVSKII M.D., ROSCHCHINA L.F. - Farmakol i Toksikol 1967, 30 (4), p. 415-419.

75 - MASHKOVSKII M.D., RUBSTOV M.V. - Farmakol, Serd. Sosud. Veschestv. Sb (Kiev-Zdorove) 1965, p. 103-109.

76 - MASHKOVSKII M.D., RUBSTOV M.V., ZAITSEVA K.A, MIKHLINA E.E. - USSR, 167, 880 (Cl. C 07 c) Feb. 5.1965.

77 - MASHKOVSKII M.D., ZAITSEVA K.A. - Farmakol i. Toksikol, 1962, 25, p. 32-37.

78 - MASHKOVSKII M.D., ZAITZEVA K.A. - Arzneim Forsch. 1968, 18 (3), p. 320-322.

79 - MASTAFANOVA L.I., YAKHONTOV L.N., RUBSTOV M.V. - Khim. Geterotsikl. Soedin. Akad. Nauk. Latr. SSSR, 1965 (6), p. 858-863.

80 - MAZZUCHETTI G. - Cellulosa Carta, 1965, 16 (1), p. 15-18.

81 - MEDVEDEV BA - Farmakol i Toksikol, 1968, 31 (3), p. 319-321.

82 - MEDVEDEV B.A. - Farmakol i Toksikol., 1968, 31 (3), p. 319-321.

83 - MERCK INDEX , 8e édition, p. 908.

84 - MERCK and Co. Inc. - Neth. Appl. 6, 505, 505 (Cl. C 07 c) Nov. 1965 - US. Appl. Mai 1964.

85 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei Khim. - 1957 - 27, p. 77-83.

86 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V. - J. Gen. Chem. USSR - 1957, 27, p. 761-764, USSR.

87 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei Khim., 1959, 29, p. 2337-2343.

88 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei. Khim, 1960, 30, p. 163-171.

89 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshch Khim. 1960, 30, p. 2970-2977.

90 - MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V., VOROB'EVA V.Ya - Zh. Obshchei Khim, 1961, 31, p. 3251-55.

91 - MIKHLINA E.E., VOROB'EVA V. Ya., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei Khim. 1961, 31, p. 2609-13.

92 - MIKHLINA E.E., VOROB'EVA V.Ya., RUBSTOV M.V. - Zh. Obshchei Khim. 1963, 33 (12), p. 3852-3857.

93 - NAKANISHI K. - Infrared absorption spectroscopy, pratical, Holden Day Inc., San Francisco, 1964.

94 - NIKITSKAYA E.S., LEVKOEVA E.I., USOVSKAYA V.S., RUBSTOV M.V. - Khim. Farm. Zh. 1967, 1 (3), p. 48-51.

95 - NEGWER M. - Organische Chemische Arzneimittel und ihre synonyma - n° 1625, 2043; 2923, 2948, 3467. - Akademie Verlag - Berlin 1966.

96 - NOGRADY Th., ALGIERI A.A. - J. Med. Chem., 1968, 11 (2), p. 212-213.

97 - OCHIAI E., DODO T., KIDO R - Japan, 1962, 26, 555, (64).

98 - PACHECO H. et COSTA C. - Chimie Thérapeutique, 1968, n° 2, p. 143-161.

99 - PALECEK J., SIPALOVA N. - Collection Czech. Chem. Commun, 1965, 30 (2), p. 547-552.

100 - PALECEK J., SKALA V. - Sb. Vys. Sk. Chem. Technol. Praze, Org. Technol., 1966, 8, p. 97-102.

101 - PARKKARI J.H., BANNARD R.A.B., COLEMAN I.W. - Can. J. Chem. 1965, 43, (11), p. 3119-3128.

102 - PERRINE T.D. - J. Org. Chem., 1957, 22, p. 1484-1489.

103 - PICARD M., CLUZEL R., COUQUELET J., BOYER J.B. - Activité antibactérienne et constante de dissociation de quelques sels d'ammonium quaternaires dérivés de l'acétoxy-3 quinuclidine - C.R. Soc. Biol. 1968, séance du 26 juin, Clermont-Ferrand.

104 - PIMENTAL G.C. et Mc CLELLAN A.L. "The hydrogen bond", Freeman and Co, San Francisco, California, 1960.

105 - PRACEJUS H. - Chem. Ber. 1965, 98, (9), p. 2897-2905.

106 - RANDALL O.L., BEWSON M.W., STEFKO P.L. - J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1952, 104, p. 284-290.

107 - RENERS W.A., GIBS G.J., WEISS M.J. - J. Heterocycl. Chem. 1967, 4 (3), p. 344-348.

108 - RENK E., GROB C.A. - Helv. Chim. Acta. 1954, 37, p. 2119-2123.

109 - ROGENESS C.A., KRUGMAN L.G., ABOOD L.G. - Biochim. Biophys. Acta. 1966, 125 (2) p. 319-327.

110 - RUBSTOV M.V., DOROKHOVA M.I. - Doklady Akad. Nauk. - USSR 1953, 88, p. 843-844.

111 - RUBSTOV M.V., DOROKHOVA M.I. - Zhur. Obshchei Khim. - 1953, 23, p. 706-710.

112 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., FURSHTATOVA V. Ya., J. Gen. Chem., 1954, 24, p. 2189-2192.

113 - RUBSTOV M.V., NIKITSKAYA E.S. - J. Gen. Chem. - USSR. 1954, 24, p. 1641-1644.

114 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., FURSHTATOVA V. Ya. - J. Gen. Chem. USSR 1954, 24, p. 2025-28.

115 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E. - J. Gen. Chem. USSR, 1955, 25, p. 2275-2280.

116 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E. - J. Gen. Chem. - USSR, 1956, 26, p. 135-137.

117 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., VOROB'EVA V. Ya. - USSR 1960, 134, 265.

118 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., VOROB'EVA V. Ya., KOMAROVA N.A. - Zh. Obshchei. Khim. 1964, 34 (7), p. 2218-2221.

119 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., KOMAROVA N.A., VOROB'EVA V. Ya., GORODETSKI L. Sh. - USSR. 176, 898 (Cl. 07 d) Dec. 1. 1965, Appl. Apr. 29, 1964.

120 - RUBSTOV M.V., MIKHLINA E.E., USSR, 189, 861 (Cl. 07 d), dec. 1966, Appl. Dec. 1965.

121 - RUBSTOV M.V., NIKISTSKAYA E.S. - J. Gen. Chem. - USSR, 1964, 24, p. 1641-1644.

122 - RUBSTOV M.V., NIKITSKAYA E.S., MIKHLINA E.E., YANINA A.D., FURSHTATOVA V. Ya - Zhur. Obshchei Khim. - 1953, 23, p. 1555-1559.

123 - RUBSTOV M.V., NIKITSKAYA E.S., USOVSKAYA V.S. - Zhur. Obshchei Khim. 1956, 26, p. 130-34. J. Gen. Chem. USSR. 1956, 26, p. 229-33.

124 - RUBSTOV M.V., NIKITSKAYA E.S., YANINA A.D., USOVSKAYA V.S. - Khim. i Med. 15, p. 16-28.

125 - RUBSTOV M.V., VOLSKOVA V.A. - Zh. Obshchei. Khim., 1949, 19, p. 1378.

126 - RUBSTOV M.V., VOLSKOVA V.A. - Zhur. Obshchei. Khim., 1953, 23, p. 1685-1688.

127 - RUBSTOV M.V., YAKHONTOV L.N. - Zhur. Obsch. Khim., 1955, 25, p. 1183-1189.

128 - RUBSTOV M.V., YAKHONTOV L.N. - Zhur. Obshchei. Khim. 1955, 25, p. 1743-1747.

129 - RUBSTOV M.V., YAKHONTOV L.N. - Zhur. Obshchei. Khim., 1955, 25, p. 2143-2145.

130 - SADRITDINOV F. - Farmakol i Toksikol., 1962, 25, p. 327-335.

131 - SADYKOV A.S., KARIMOV M., ASLANOV Kh. A; - Zh. Obshch. Khim., 1963, 33 (10), p. 3414-17.

132 - SCHALLEK W., SMITH Th. H. F. - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1952, 104, p. 291-298.

133 - SHAKHNAZAROVA N.G., LATYPOVA S.V. - Farmakol. i. Toksikol., 1966, 29, (6), p. 744-747.

134 - SHARAPOV I.M. - Farmakol i Toksikol, 1957, 20, 6, p. 9-15.

135 - SHARAPOV I.M. - Farmakol i Toksikol, 1958, 21, (2), p. 18-24.

136 - SHARAPOV I.M. - Farmakol i Toksikol, 1959, 22, p. 512-516.

137 - SHARAPOV I.M. - Farmakol i Toksikol, 1962, 25, p. 691-8,

138 - SHAW K.B. - Can. J. Chem. 1965, 43 (11), p. 3112-3115.

139 - SHAW K.B. - Can. J. Chem., 1965, 43 (12), p. 3264-3268.

140 - SOLTER A.W. - J. Pharm. Sci., 1965, 54 (12), p. 1755-1757.

141 - STERNBACH - J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, p. 2215.

142 - STERNBACH L.H. - Brit. 694, 007, July 15, 1953.

143 - STERNBACH L.H. - US 2, 648, 664, 1953.

144 - STERNBACH L.H., KAISER S. - J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, p. 6068-6069.

145 - SUSZKO J., DOGMAGALINA E. - Roczhiki Chem., 1954, 28, p. 61-69.

146 - TONDEUR R., URBAIN M. - Chim. Therap. 1966, (4), p. 207-208.

147 - TOMENIUS J. - Acta Med. Scand. 1957, 157, p. 11-22.

148 - TWTCHETT H.J., VICKERS E.J. - (Imperial Chem. Industry) Brit. 889, 048, Fev. 7, 1962. Appl. Mai 1959.

149 - VAN BINST G., NOULS J.C., STOKOL J., DANHEUX C., MARTIN R.H. - Bull. Soc. Chim. Belges, 74, (11-12), p. 506-517, 1965.

150 - VOROB'EVA V.Ya., MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V., ZELINSKII Y.G., KLIMONOVA Z.M., GORODETSKII L.Sh., ZEIFMAN V.I. - US 3, 342, 828, (Cl. 260-294,7) 19 sept. 1967. Appl. 22 oct. 1963.

151 - VOROB'EVA V.Ya., MIKHLINA E.E., RUBSTOV M.V., ZELINSKII Y.G., KLIMONOVA Z.M., GORODETSKII L.Sh., ZEIFMAN V.I. - US 3, 342, 828 (Cl. 260. 294. 7), sept 1967, Appl. oct. 22, 1963.

152 - WAWZONEK S., NELSON M.F. Jr., THELEN P.J. - J. Am. Chem. Soc. 73, 2806-2808, 1951.

153 - WAWZONEK S., WILKINSON T.C. - J. Org. Chem. - 1966, 31, (6) p. 1732-1735.

154 - WEPSTER B.M. - Rec. Trav. Chim. 1952, 71, p. 1159-1170.

155 - WESTRUM E.F. Jr., SHAIO-WEN-WONG - US At. energy comm. Coo. p. 1149-1192. Avail Dep. C.F.S.T.I. 1967.

156 - WHITAKER J.D. - US 3, 252, 981 (Cl. 260.292) May. 24, 1966.

157 - YAKHONTOV L.N. - Acta. Polon. Pharm., 1958, 15, p. 1 - 6.

158 - YAKHONTOV L.N., MASTAFANOVA L.I., PORTONOVA S.L., RUBSTOV M.V. - Dokl. Akad. Nauk. USSR, 162 (5), p. 1075-1078, 1965.

159 - YAKHONTOV L.N., MASTAFANOVA L.I., RUBSTOV M.V., Zhur. Obshchei Khim. 30, p. 519-525, 1960.

160 - YAKHONTOV L.N., MASTAFANOVA L.I., RUBSTOV M.V. - USSR, 175, 946 (Cl. C 07 c), oct. 1965, Appl. Dec. 1964.

161 - YAKHONTOV L.N., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei Khim., 1957, 27, p. 72-77.

162 - YAKHONTOV L.N., YATSENKO S.V., RUBSTOV M.V. - Zhur. Obshchei Khim., 1958, 28, p. 1177-81.

163 - ZAITSEVA K.A., MASHKOVSKII M.D., ROSCHCHINA L.F. - Farmakol i Toksikol, 1964, 27, (6), p. 686-690.

164 - ZISSMANN E. - Compt. Rend. 1952, 234, p. 759-762.

165 - ZOKHDI A. - Farmakol I Toksikol 1964, 27, (1), p. 17-22.

166 - ZOKHDI A. - Materialy 8-oi (Vos moi) Nauchn. Konf. po. Farmakol., Mosow. Sb. 1963, p. 39-40.

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION 1

- ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES 3

I - Le noyau de la quinuclidine 8
II - Les dérivés de la quinuclidine 11
III - Les propriétés pharmacodynamiques des dérivés de la quinuclidine 14
IV - Considérations théoriques sur la quaternisation 18

- RECHERCHES PERSONNELLES 23

ETUDES CHIMIQUES 25

I - Matières premières 29
II - Schéma général de préparation des sels quaternaires 31
III - Méthodes d'analyses 32
IV - Composés préparés 36
V - Etudes des structures par spectrographie infra-rouge 57

- ETUDES BACTERIOLOGIQUES 61

- ETUDES DES RELATIONS STRUCTURE - ACTIVITE 69

- CONCLUSIONS 83

- BIBLIOGRAPHIE I